



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Toxicología

Estimación de la prevalencia de *Helicobacter pylori* como agente carcinógeno en pacientes con cáncer gástrico diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú 2015-2016

TESIS

Para optar el Título Profesional de Toxicólogo

AUTOR

Zoila Fiorella GONZALES NIETO

ASESORES

Carlos A. CASTAÑEDA ALTAMIRANO

Carolina BELMAR LÓPEZ

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Gonzales Z. Estimación de la prevalencia de *Helicobacter pylori* como agente carcinógeno en pacientes con cáncer gástrico diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú 2015-2016 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Toxicología; 2018.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

"Estimación de la prevalencia de *helicobacter pylori* como agente carcinógeno en pacientes con cáncer gástrico diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú 2015-2016"

Que presenta la Bachiller en Toxicología:

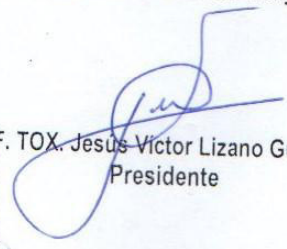
ZOILA FIORELLA GONZALES NIETO


Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

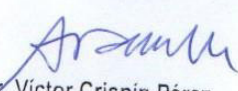
Dieciocho (18)

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Toxicología y Título Profesional de Toxicólogo (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 01 de agosto de 2018


Q.F. TOX. Jesús Víctor Lizano Gutiérrez
Presidente


Dr. Mesías Moisés García Ortiz
Miembro


Dr. Víctor Crispin Pérez
Miembro


Mg. Carmen Gladys Peña Suasnabar
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú
Teléfonos: (511) 328-4737 / (511) 679-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 – Lima 1
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



DEDICATORIA

A mis padres, cuyo esfuerzo y apoyo incondicional me hicieron la persona que soy y todos mis logros se los debo a ellos, especialmente a mi madre Mery

Nieto que siempre me ha impulsado a ser mejor persona y profesional.

A mis abuelos por los sabios consejos y buenos deseos a lo largo de mi carrera universitaria, especialmente a Máximo Nieto que ahora verá mis logros desde el cielo.

A mi querida Escuela Profesional de Toxicología y alma mater la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, que me brindó las herramientas necesarias para poder desarrollar este trabajo de tesis, así mismo al capital humano que me orientó y guío, a mis asesores y a los pacientes que donaron sus muestras y colaboraron con la recolección de datos.

A los miembros del jurado calificador:

Mg. Tox. Jesús Víctor Lizano Gutiérrez

Dr. Moisés Mesías García Ortiz

Dr. Víctor Crispín Pérez

Mg. Carmen Gladys Peña Suasnabar

Por su apoyo y orientación para la mejora de este trabajo de tesis y por colaborar más allá del deber para mi desarrollo profesional.

A mi alma mater la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y a mi Escuela que a lo largo de estos años me formó académicamente y con valores.

A las personas que me apoyaron en diferentes procesos del desarrollo de este trabajo y que considero mis grandes amigos.

“Tesis financiada por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica, CIENCIACTIVA-CONCYTEC (FONDECYT) con el contrato N°197-2015-FONDECYT”

ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

I. INTRODUCCIÓN	1
II. JUSTIFICACIÓN.....	3
III. HIPÓTESIS	3
IV. OBJETIVOS	4
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	4
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
V. MARCO TEÓRICO	5
5.1 ANTECEDENTES.....	5
5.2 BASES TEÓRICAS	7
5.2.1 CÁNCER	7
5.2.2 ETIOLOGÍA DEL CÁNCER	8
5.2.3 ESTADÍSTICA DEL CÁNCER.....	9
5.2.4 CÁNCER GÁSTRICO	11
5.2.4.1 Anatomía del estómago	11
5.2.4.2 Estadística del cáncer gástrico a nivel mundial y Perú	13
5.2.4.3 Factores de riesgo	15
5.2.4.4 Métodos de diagnóstico.....	18
5.2.4.5 Clasificación.....	19
5.2.4.6 Opciones de tratamiento.....	20
5.2.5 Helicobacter pylori.....	22
5.2.5.1 Taxonomía	22
5.2.5.2 Morfología y estructura celular	23
5.2.5.3 Hábitat.....	23
5.2.5.4 Características bioquímicas y virulencia	24
5.2.5.5 Patogenia.....	25
5.2.5.6 Cáncer relacionado a H. pylori	25
5.2.5.7 Métodos de detección.....	28

VI. METODOLOGIA.....	31
6.1 TIPO DEL ESTUDIO	31
6.2 LUGAR DE EJECUCIÓN DEL ESTUDIO	31
6.3 UNIVERSO	31
6.3.1 Criterios de inclusión	31
6.3.2 Criterios de exclusión	31
6.4 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	32
6.4.1 Revisión de historias clínicas	32
6.5 ORGANIZACIÓN DE DATOS	32
6.5.1 Base de datos.....	32
6.6 ANÁLISIS DE ENCUESTAS	32
6.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	32
6.8 OBTENCIÓN DE LA MUESTRA DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO.	33
6.9 DETECCIÓN DE H. PYLORI MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL	34
6.10 NÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	39
VII. RESULTADOS.....	40
7.1 PREVALENCIA DE H. pylori	40
7.2 GÉNERO	41
7.3 EDAD.....	41
7.4 LUGAR DE PROCEDENCIA.....	42
7.5 TIPO DE AGUA DE CONSUMO	46
7.6 TIEMPO DE PERMANENCIA EN EL LUGAR DE PROCEDENCIA.....	46
7.7 ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES GÁSTRICAS RELACIONADO A H. pylori.....	47
7.8 VARIABLES PATOLÓGICAS.....	48
7.9 TIPO DE CIRUGÍA ASOCIADO A H. pylori	50
VIII. DISCUSIÓN	51
IX. CONCLUSIONES.....	55
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N 1. Cáncer relacionado a agentes infecciosos.....	16
Tabla N 2. Métodos de diagnóstico para <i>H. pylori</i>	28
Tabla N 3. Muestras obtenidas de tejido tumoral obtenidas entre 2015 – 2016 en INEN	40
Tabla N 4. Prevalencia de <i>H. pylori</i> en población de estudio.....	40
Tabla N 5. Distribución de pacientes <i>H. pylori</i> positivo en ambos géneros.....	41
Tabla N 6. Relación de edad y género del total de casos estudiados.....	41
Tabla N 7. Distribución de pacientes por edad según el punto de corte y su relación con <i>H. pylori</i>	42
Tabla N 8. Distribución de casos estudiados por lugar de procedencia y su relación con <i>H. pylori</i>	43
Tabla N 9. Distribución de casos estudiados por sectores de Lima y Callao y su relación con <i>H. pylori</i>	44
Tabla N 10. Distribución de casos por Distrito de Lima Metropolitana, Callao y Lima provincias, y su relación con <i>H. Pylori</i>	45
Tabla N 11. Distribución de casos por tipo de agua de consumo y su relación con <i>H. pylori</i>	46
Tabla N 12. Tiempo de permanencia relacionado a <i>H. pylori</i>	47
Tabla N 13. Antecedentes de enfermedades gástricas y <i>H. pylori</i>	47
Tabla N 14. Variables patológicas relacionadas a <i>H. pylori</i>	49
Tabla N 15. Tipo de cirugía relacionada a <i>H. pylori</i>	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Número estimado de muertes de los 5 principales tipos de cáncer en ambos géneros a nivel mundial en 2012.....	10
Figura 2. Número estimado de la incidencia de los 10 principales tipos de cáncer en ambos géneros a nivel mundial en 2012.....	10
Figura N 3. Número estimado de muertes de los 5 principales tipos de cáncer en ambos géneros en 2012, en Perú.....	11
Figura N 4. Estructura del estómago.....	11
Figura N 5. Tasa estimada de muertes por cáncer gástrico en ambos géneros a nivel mundial.....	13
Figura N 6. Número estimado de la incidencia de los 4 principales tipos de cáncer en ambos géneros a nivel mundial en 2012.....	14
Figura N 7. Pasos de la PCR.....	30
Figura N 8. Prevalencia de <i>H. pylori</i>	40
Figura N 9. Distribución de casos positivos para <i>H. pylori</i>	43
Figura N 10. Total de casos evaluados en Lima Metropolitana (por sectores), Lima provincias y Callao.....	46

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Encuesta de recolección de datos.....	69
Anexo 2. Aprobación de consentimiento informado.....	70
Anexo 3. Consentimiento informado.....	71
Anexo 4. Distribución de los casos <i>H. pylori</i> positivos por lugar de procedencia a nivel Nacional.....	72
Anexo 5. Mapa de Lima Metropolitana por sectores y la distribución de casos <i>H. pylori</i> positivo.....	73

ABREVIATURAS

IARC	Agencia Internacional para la Investigación del cáncer
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
ureA	gen ureasa
hspA	gen de shock térmico
PCR	reacción en cadena de polimerasa
ADN	ácido desoxiribonucleico
cagA	citotoxina A
vacA	citotoxina vacuolizante A
EBV	virus Epstein Barr
HTLV	virus linfotrópico de células T Humanas
HIV	virus de inmunodeficiencia humana
PVH	virus del papiloma humano
UV	ultravioleta
UVA	ultravioleta A
T	extensión del tumor primario
N	presencia de nódulos linfáticos
M	metástasis en órganos distantes
ARNr	ácido ribonucleico ribosomal
HLA-DQA	leucocito humano DQA
ELISA	ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

RESUMEN

A nivel mundial, el cáncer gástrico corresponde a la cuarta neoplasia más común y la segunda causa de muerte, la incidencia de cáncer gástrico es aproximadamente 14,1 casos de 100.000, representando 989.598 (7,8%) casos nuevos de cáncer gástrico. En el Perú, el cáncer gástrico corresponde a la segunda neoplasia más común, y la primera causa de muerte asociada a cáncer en ambos géneros teniendo 12 200 casos (periodo 2006-2011), que representa el 11,1% del total de las neoplasias. El objetivo de esta investigación es estimar la prevalencia del agente infeccioso *H. pylori* en casos diagnosticados con cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y evaluar su relación con características clínico patológicas del tumor y datos clínicos de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en INEN entre 2015 y 2016. Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo, transversal. El análisis de los datos obtenidos se llevó a cabo entre marzo del 2016 y abril del 2017. La encuesta se realizó en el piso en donde se encontraban internados los pacientes, las Biopsias se realizó en el Departamento de cirugía menor. Los ensayos para determinar *H. pylori* se llevó a cabo en el Banco de Tejidos Tumoraes y el procesamiento de los datos se llevó a cabo en el Departamento de Investigación del INEN. Entre los años 2015 y 2016 se tomó las muestras de cirugía y biopsia de 200 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico que acudieron al INEN para que se le realicen biopsia o cirugía en el Departamento de Abdomen y que cumplían con todos los criterios de inclusión para el estudio. De los 200 casos se excluyó 17 casos porque la muestra fue insuficiente para la determinación de ureasa (*ureA*) y proteína de shock térmico (*hspA*) mediante PCR (reacción en cadena de polimerasa) a tiempo real en el tejido. Finalmente se pudo obtener datos concluyentes para *H. pylori* en 183 casos. Los resultados muestran que de la población de estudio los casos positivos para *H. pylori* representa el 89.62 % (164 casos) y los casos negativos 10.38 % (19 casos) y que las variables relacionadas con la presencia de *H. pylori* no representan una relación estadísticamente significativa. La prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con cáncer gástrico encontrada (89 %) representa una cantidad alarmante y muy por encima del promedio de diferentes poblaciones en el mundo. Lo que nos indica que existe una fuerte relación con

el cáncer gástrico en la población peruana y es necesario tomar medidas para erradicar esta bacteria y disminuir el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Se debe desarrollar más estudios de investigación acerca de la etiología de la infección con *H. pylori* y métodos de erradicación como medida profiláctica para disminuir el riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

Palabras clave: cáncer gástrico, prevalencia, *Helicobacter pylori*, IARC, PCR, ureasa, proteína de shock térmico.

ABSTRACT

Worldwide, gastric cancer corresponds to the fourth most common neoplasm and the second cause of death, approximately 14.1 per 100,000 of new cancer diagnoses, 989,598 new cases of stomach cancer, 7.8% of the total. In Peru, gastric cancer corresponds to the second most common neoplasm, and the first cause of death associated with cancer in both genders, with 12 200 cases (period 2006-2011), which represents 11.1% of all neoplasms. Recently, the International Agency for Research on Cancer has identified eleven biological agents as group 1 carcinogens where the bacterium *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is found. The aim of this research is to estimate the prevalence of the infectious agent *H. pylori* in cases diagnosed with gastric cancer at the National Institute of Neoplastic Diseases (INEN) and to evaluate its relationship with clinical pathological characteristics of the tumor and clinical data of patients diagnosed with gastric cancer in INEN between 2015 and 2016. A descriptive, retrospective, cross-sectional observational study was conducted. The analysis of the data obtained was carried out between March 2016 and April 2017. The survey was conducted on the floor where the patients were hospitalized, in case of Biopsies was performed in the Department of minor surgery. The tests to determine *H. pylori* were carried out in the Tumor Tissue Bank and the processing of the data was carried out in the Research Department of INEN. Between 2015 and 2016, samples of surgery and biopsy were taken from 200 patients diagnosed with gastric adenocarcinoma who came to the INEN for a biopsy or surgery in the Abdomen Department and who met all the inclusion criteria for the study. Of the 200 cases, 17 cases were excluded since the sample was found to be insufficient for the determination of urease (ureA) and thermal shock protein (hspA) by real-time PCR in the tissue (PCR). Finally, conclusive data could be obtained for *H. pylori* from 183 cases. The results show that of the study population the positive cases for *H. pylori* represent 89.62% (164 cases) and the negative cases 10.38% (19 cases) and that the variables related to the presence of *H. pylori* do not represent a relationship statistically significant.

The prevalence of *H. pylori* infection in patients with gastric cancer found (89%) represents an alarming amount and well above the average of different populations in the world. This indicates that there is a strong relationship with

gastric cancer in the Peruvian population and it is necessary to have measures to eradicate this bacterium and reduce the risk of developing gastric cancer. More research studies on the etiology of *H. pylori* infection and eradication methods should be developed as a prophylactic measure to reduce the risk of developing gastric cancer.

Key words: gastric cancer, prevalence, *Helicobacter pylori*, IARC, PCR, urease, thermal shock protein.

I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer gástrico corresponde a la cuarta neoplasia más común y la segunda causa de muerte, la incidencia de cáncer gástrico es aproximadamente 14,1 casos de 100.000, representando 989.598 (7,8%) casos nuevos de cáncer gástrico. En cuanto a la mortalidad, el cáncer de estómago ocupa el segundo lugar, precedido únicamente por el cáncer de pulmón, lo que supone 10,3 casos por 100.000 de las muertes mundiales por cáncer de estómago, representando 738.069 (9,7%) muertes (1,2). El 90% de los casos son diagnosticados tardíamente acarreando un pésimo pronóstico con una sobrevida menor a 5 años (3). Indudablemente se halla ligado a los grupos poblacionales con déficit socioeconómicos, pues en su etiología, en todo el orbe, se relaciona con factores dietéticos y de salubridad, que actuando en sinergia y desde edades tempranas tornan a los individuos susceptibles a padecerlo (4).

En el Perú, el cáncer gástrico corresponde a la segunda neoplasia más común, y la primera causa de muerte asociada a cáncer en ambos géneros teniendo 12 200 casos (periodo 2006-2011), que representa el 11,1% del total de las neoplasias. El tratamiento de la enfermedad avanzada está basado en esquemas de combinación de dos o tres agentes de quimioterapia, sin embargo su eficacia ha sido limitada (5).

El cáncer gástrico y otras patologías gastrointestinales han sido asociados con infecciones por virus y bacterias (6). En 2008, aproximadamente dos millones de nuevos casos de cáncer a nivel mundial (16%) fueron atribuidos a infecciones por diferentes agentes biológicos (7).

En los últimos años, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (International Agency for Research on Cancer), ha identificado once agentes biológicos como carcinógenos de grupo 1 dónde se encuentra la bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (8). Múltiples mecanismos se han asociado de forma independiente al proceso de la carcinogénesis gástrica. Entre ellos, la infección por *H. pylori*, diferentes agentes biológicos y/o un historial de

inflamación crónica de la mucosa del epitelio gástrico son los factores principales asociados a la generación del cáncer gástrico, incluyendo además una variación individual y ambiental (9,10).

Más de la mitad de la población mundial está infectada con la bacteria *H. pylori*, considerándose en la actualidad uno de los patógenos humanos de mayor importancia (11). La asociación entre la infección por *H. pylori* y el riesgo de cáncer es sólida, sin embargo la prevalencia de *H. pylori* es variable (6,8,9). Los factores que hacen variar esta prevalencia son el lugar de procedencia, edad, raza, géneros, tipo de agua de consumo, hacinamiento, etc.

Existen numerosos estudios sobre la prevalencia de la infección por *H. pylori* en el desarrollo del cáncer gástrico que difiere entre grupos étnicos. La prevalencia de infección por *H. pylori* es elevada en varios países asiáticos, como la India y Bangladesh, sin embargo la incidencia de cáncer gástrico en esos países es la más baja del mundo (11,12).

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* generalmente incluye una combinación de métodos invasivos y no invasivos. Métodos invasivos como endoscopia con biopsia de la región afectada seguida de un análisis histológico para determinar presencia de la bacteria o mediante el método PCR (reacción en cadena de polimerasa) y métodos no invasivos como el test de ureasa en aliento, pruebas serológicas que detectan anticuerpos segregados por el organismo en respuesta a una infección por *H. pylori* (13,14) y recientemente, se ha encontrado la viabilidad de una prueba de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) para detectar un antígeno de *H. pylori* (15). Todos estos métodos con un nivel de sensibilidad diferente para hallar *H. pylori*.

Algunos estudios indican que la detección de *H. pylori* por PCR, comparada con otros métodos, tiene una mejor especificidad y sensibilidad para la aplicación clínica (16). Mediante la técnica de PCR es posible detectar el ácido desoxiribonucleico (ADN) de *H. pylori* en concentraciones mínimas, a partir de muestras de biopsias (17), para lo cual se utilizan diferentes iniciadores de secuencias (cebadores) para amplificar varios genes como: el gen *ureA* que

codifica para la subunidad A de la enzima ureasa (16,18). La PCR también permite detectar los genes de factores de patogenia específicos de *H. pylori* como cagA (gen de la citotoxina cagA) y VacA (gen de toxina vacuolizante) (19). Es, además, un método rápido y aplicable a diferentes tipos de muestras (16,17).

II. JUSTIFICACIÓN

El cáncer gástrico es la cuarta neoplasia más frecuente en el mundo y dos tercios de los casos suceden en países en desarrollo. El cáncer gástrico es una enfermedad con un pronóstico sombrío y con escasa respuesta a la quimioterapia. A diferencia de la epidemiología en países anglosajones, esta neoplasia es endémica en el Perú y somos responsables de producir información científica sobre esta patología. Uno de los agentes infecciosos asociado al cáncer gástrico en el Perú es la bacteria *H. Pylori*, cuya incidencia en el Perú es alarmante y representa un mayor riesgo a desarrollar el proceso de carcinogénesis gástrica.

En la actualidad, es poca la información sobre la asociación de estos agentes carcinogénicos y cáncer gástrico en población peruana. La evaluación epidemiológica de estas posibles relaciones en las pacientes que acuden al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas sería de gran importancia para poder determinar la prevalencia de desarrollo de cáncer gástrico por infección de *H. pylori* y poder ofrecer medidas de profilaxis para estos agentes infecciosos y en la medida que se pueda disminuir el riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

III. HIPÓTESIS

La prevalencia de la infección de *H. pylori* en casos de cáncer gástrico es mayor o igual a la encontrada en diferentes países de Latinoamérica, como Colombia y el mundo, como Japón y la Unión Europea. Además de ello tienen características patológicas muy diferentes al resto de cánceres gástricos.

IV. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Estimar la prevalencia del agente infeccioso *H. pylori* en casos diagnosticados con cáncer gástrico y compararla con la encontrada en otros países como Colombia, Japón y la Unión Europea. Además de ello, evaluar su relación con características clínico-patológicas del tumor en pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en INEN (2015-2016).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.2.1** Estimar la prevalencia del agente infeccioso *H. pylori* en casos diagnosticados con cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2015-2016.
- 4.2.2** Evaluar la relación entre la presencia de *H. pylori* y las características patológicas del tumor, así como datos clínicos de los pacientes: edad, géneros, lugar de procedencia, antecedentes de enfermedades gástricas y tipo de agua de consumo.

V. MARCO TEÓRICO

5.1 ANTECEDENTES

Hsu y col. (2014) realizaron un estudio prospectivo del impacto de la infección del *H. pylori* en el desarrollo de cáncer gástrico en Taiwán. Hicieron un seguimiento a 1225 casos que padecían de dispepsia no ulcerosa, úlcera gástrica o úlcera duodenal en el momento del estudio, encontraron que 618 (50.4%) tenían una infección por *H. pylori*. Estos pacientes fueron evaluados mediante endoscopia a intervalos entre uno y tres años. Al cabo de 6.3 años de seguimiento se encontró que 7 de los 618 pacientes infectados con *H. pylori* desarrollaron adenocarcinoma gástrico, pero ninguno de los pacientes no infectados desarrolló esta patología (1.3% vs 0%). Los autores concluyen que la tasa de desarrollo de cáncer en pacientes infectados con *H. pylori* es significativamente mayor a los pacientes no infectados y estos hallazgos indican que la infección de *H. pylori* constituye un factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico (11).

El grupo de estudio Eurogast (1993) realizó un estudio para hallar la prevalencia de la infección por *H. pylori* y el cáncer gástrico en 17 poblaciones de 13 países. Cada grupo estuvo conformado por 50 hombres y 50 mujeres en dos rangos de edad (24-34 años y 55-64), en él se evaluó la seropositividad para *H. pylori* en sangre de los pacientes cuyo resultado se relacionó con la incidencia de cáncer gástrico y mortalidad. Los resultados mostraron una relación estadísticamente significativa en ambos grupos etáreos para incidencia de cáncer gástrico y mortalidad con coeficientes de regresión de 2.68 ($p=0.002$) y 1.79 ($p=0.002$) respectivamente. Concluyeron que sus hallazgos son consistentes que los pacientes seropositivos a *H. pylori* tiene seis veces más probabilidades de contraer cáncer en comparación con los pacientes seronegativos (6).

Clayton C. y col. (1991) desarrollaron una reacción en cadena de polimerasa (PCR) específica para la detección de *H. pylori* utilizando un primer derivado de la secuencia nucleotídica del gen *ureA* de *H. pylori* obteniendo una amplificación específica de 411 pares de bases de fragmentos de ADN de *H. pylori* en

muestras de biopsias clínicas. Se concluyó que la técnica permite **una** detección directa de *H. pylori* en biopsias clínicas y se puede utilizar para estudios prospectivos y retrospectivos de *H. pylori* asociado a enfermedades (18).

Ramirez R. y col (2008) hicieron una revisión de estudios que relacionan *H. pylori* y cáncer gástrico desde el descubrimiento de esta bacteria en tejido tumoral en 1983, repasando las definiciones, casuística y enigmas de cada continente. Concluyeron que aproximadamente del 65 a 80% de los casos de adenocarcinoma gástrico son atribuidos a la infección por *H. pylori*, también encontraron que de los infectados con esta bacteria del 2 al 5% desarrollan cáncer gástrico y que el cáncer gástrico se asocia a una compleja interacción de factores genéticos, ambiente, alimentarios, nivel socioeconómico que explican la múltiple variabilidad de casos (20).

5.2 BASES TEÓRICAS

5.2.1 CÁNCER

El cáncer es considerado como un desorden de células que se dividen anormalmente, lo que conduce a la formación de agregados que crecen dañando tejidos vecinos, se nutre del organismo y alteran su fisiología, suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Además, estas células pueden migrar e invadir tejidos lejanos, donde encuentran un nicho apropiado para continuar su crecimiento originando una metástasis (21).

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis. La comprensión de este proceso se logró principalmente por el desarrollo de técnicas de estudio genético. Mediante estas, se estableció que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos se originaba en alteraciones en el material genético denominadas mutaciones (21,22) . Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva esta mutación (clones). Posteriormente las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permite generar distintos clones. Estos presentan mayores capacidades de sobrevivida y crecimiento, ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente (21).

Recientemente, diversas investigaciones realizadas en modelos de cáncer en ratones y humanos han evidenciado que un particular tipo de célula inmune innata y adaptativa, efectos moleculares y rutas moleculares, algunas veces pueden funcionar colectivamente como un mecanismo extrínseco supresor de tumor (21,23). Actualmente existen muchas teorías del origen del cáncer, entre las más comunes: factores hereditarios, procesos inflamatorios, el rol del sistema inmune, etc.

5.2.2 ETIOLOGÍA DEL CÁNCER

Existen muchas teorías sobre la etiología del cáncer relacionado a factores genéticos y respuesta inmune. El rol de las alteraciones genéticas en la carcinogénesis fue puesto de manifiesto al descubrir en el genoma humano, genes homólogos a genes retrovirales relacionados previamente con el desarrollo de tumores. En células humanas normales estos genes se denominaron protooncogenes y se relacionan con el crecimiento y proliferación de las células normales. Cuando se encuentran mutados se denominan oncogenes y su mutación es de tipo dominante, es decir, sólo es necesario que uno de los alelos sufra una mutación para que la proteína que codifica, gane funcionalidad (23). Esta teoría considera que un cáncer surge como consecuencia de una cascada de eventos en el ADN genómico que involucra tanto activación de oncogenes como delección de genes supresores de tumor lo que, por ejemplo, convertiría paso a paso a un pólipo en adenoma colorrectal y luego en un carcinoma, y así hasta metástasis (24).

La descripción por parte de Knudson del desarrollo de un retinoblastoma asociado a la mutación del gen RB1, llevó indirectamente al descubrimiento de los genes supresores de tumores, que controlan la proliferación, reparación celular y apoptosis (muerte celular). Sin embargo, el sistema inmune también puede intervenir en la progresión del tumor (23).

Las alteraciones que se producen por el proceso de carcinogénesis también se pueden dar por el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos, a saber:

- Carcinógenos físicos, como las radiaciones ultravioletas e ionizantes;
- Carcinógenos químicos, como el amianto, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) y el arsénico (contaminante del agua de bebida).
- Carcinógenos biológicos, como ciertos virus, bacterias y parásitos (25).

Existe otra teoría que relaciona procesos inflamatorios con el desarrollo del cáncer. Vale decir que hace falta una estimulación inflamatoria del microambiente para activar la célula neoplásica y provocar su proliferación (26).

Tal inflamación constituye una estimulación del sistema inmune, alterándose la matriz extracelular y así, paso a paso, el intercambio entre las células del microambiente que forman el estroma e incluyen linfocitos, macrófagos, células dendríticas, etc. Todas estas reacciones eventualmente conducen al desarrollo de nuevos vasos sanguíneos esenciales para el desarrollo del tumor. Esto vale decir que la relación tumor huésped, el sistema inmunológico tiene una función bivalente; por un lado, es necesaria su estimulación para la iniciación, promoción y neovascularización tumoral (27,28).

La relación infección-inflamación-cáncer se comprende mejor en el cáncer gástrico, que resulta de la infección por *H. pylori* (29). La respuesta inflamatoria a agentes infecciosos se caracteriza por la expresión local de citocinas, quimosinas y moléculas de adhesión, las cuales regulan el reclutamiento secuencial de leucocitos y estimulan a fibroblastos y células endoteliales para dividirse y producir componentes de remodelación de tejido y neovascularización y en su conjunto generan una cascada de inflamaciones que conllevan a lesiones pre malignas que dependiendo de factores individuales y ambientales podrían desencadenar procesos malignos (30). En la actualidad se reconoce que una gran variedad de tumoraciones inicia a partir de procesos de inflamación crónica (31).

5.2.3 ESTADÍSTICA DEL CÁNCER

El cáncer es la segunda causa de muerte en todo el mundo. En los últimos años la carga de enfermedad por el cáncer se ha incrementado progresivamente con un mayor impacto en las poblaciones de menores recursos. En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad (25).

Los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos son los siguientes:

- Pulmonar (1,59 millones de defunciones)
- Hepático (745 533 defunciones)

- Gástrico (723 073 defunciones)
- Colorrectal (693 933 defunciones)
- Mamario (521 907 defunciones) (25)

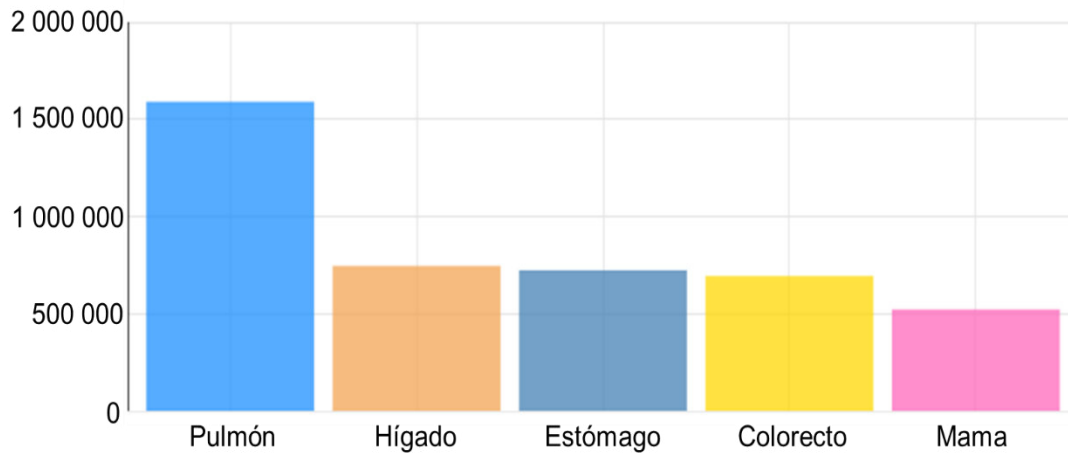


Figura 1. Número estimado de muertes de los 5 principales tipos de cáncer en ambos géneros a nivel mundial. Fuente: Globocan 2012.

El número de casos nuevos de cáncer (incidencia) es de 454,8 por cada 100 000 hombres y mujeres por año (con base en casos de 2008 a 2012).

Se anticipa que para el año 2025 se diagnosticarán 19.3 millones de casos nuevos de cáncer al año (32).

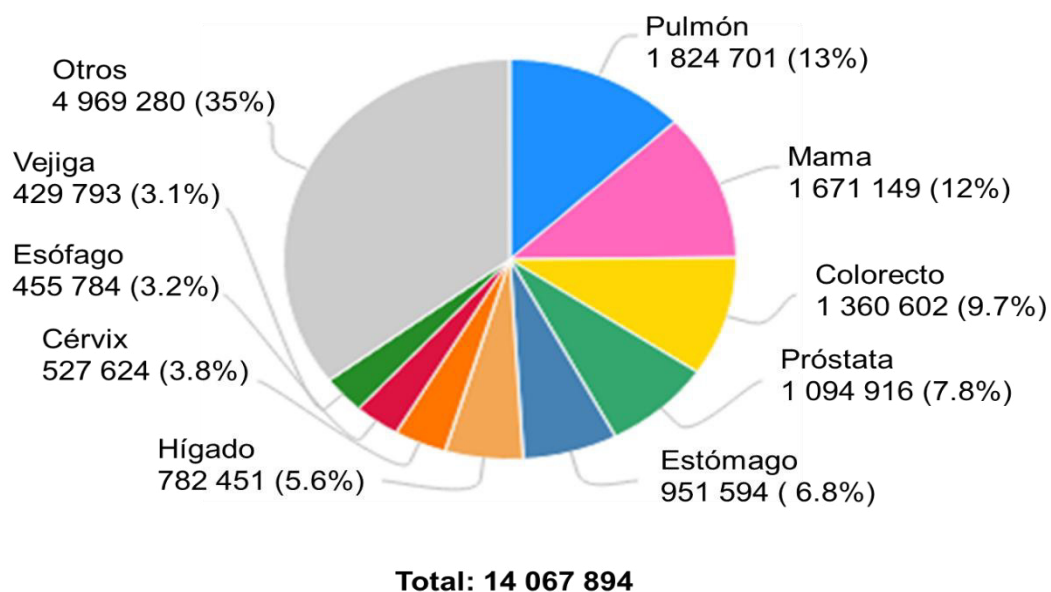


Figura 2. Número estimado de la incidencia de los 10 principales tipos de cáncer en ambos géneros a nivel mundial. Fuente: Globocan 2012.

En el Perú, el cáncer gástrico corresponde a la segunda neoplasia más común, y la primera causa de muerte asociada a cáncer en ambos sexos teniendo 12 200 casos (periodo 2006-2011), que representa el 11,1% del total de las neoplasias. Para el 2012 el cáncer de gástrico sigue siendo la primera causa de muerte en el Perú por lo que estudios relacionados a los factores de riesgo siguen siendo necesarios (5).

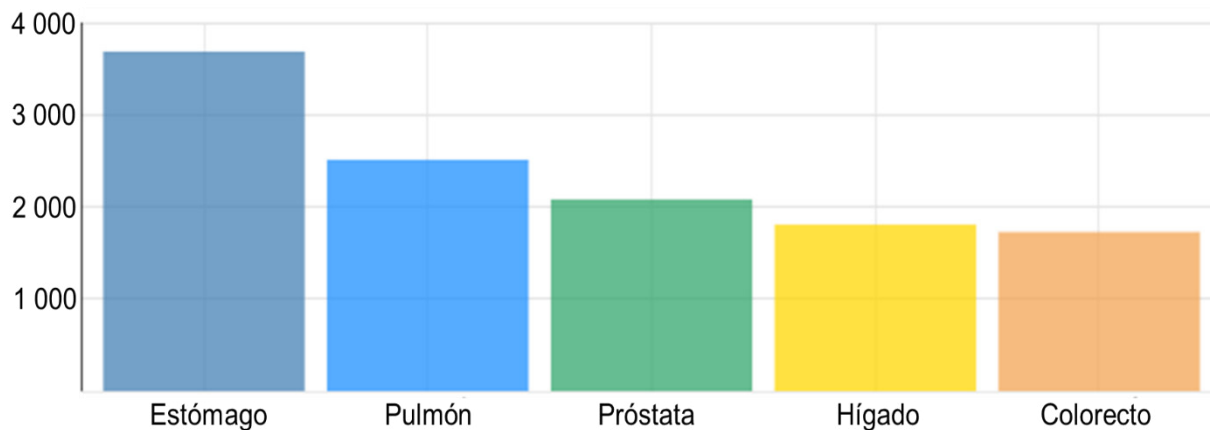


Figura N 3. Número estimado de muertes de los 5 principales tipos de cáncer en ambos géneros en Perú. Globocan 2012.

5.2.4 CÁNCER GÁSTRICO

5.2.4.1 Anatomía del estómago

El estómago es una porción dilatada del tubo digestivo con forma de jota que varía de una persona a otra y según la postura.

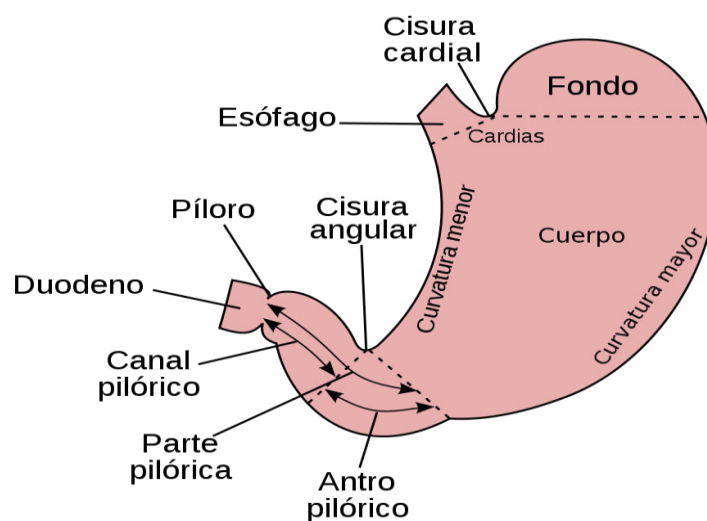


Figura 4. Estructura del estómago.

Los alimentos una vez deglutidos, pasan al esófago y de éste al estómago. Tras este empieza el largo intestino delgado, seguido del intestino grueso, recto y finalmente, el ano (33).

El estómago se sitúa en la parte alta del abdomen. Por su localización tiene unas relaciones anatómicas muy complejas e importantes en el hígado, con la vía biliar, con el colon transverso y con el páncreas, órgano que se sitúa por detrás del estómago.

Las partes que se consideran en el estómago son:

- ✓ **FUNDUS**: inmediatamente después del cardias o zona de unión con el esófago.
- ✓ **CUERPO**
- ✓ **ANTRO**: antes del final del estómago (el píloro).

El estómago posee dos esfínteres:

- ✓ **El cardias**: que separa el estómago del esófago. Impide que el contenido del estómago vuelva al esófago (reflujo gastroesofágico).
- ✓ **El píloro**: separa el estómago de la primera porción del intestino delgado, el duodeno (34).

El estómago presenta dos curvaturas, una mayor dirigida hacia la izquierda y otra menor dirigida hacia la derecha. El interior del estómago está cubierto por una mucosa con muchos pliegues. Esta mucosa contiene multitud de glándulas que se encargan de producir una serie de sustancias (enzimas) que continúan el proceso de la digestión que se inició con la masticación. Rodeando a esta capa se encuentra la submucosa, que a su vez está recubierta por una capa muscular, constituida por múltiples fibras que le confieren resistencia y permiten la mezcla de los alimentos. Su exterior está recubierto por una membrana denominada serosa o peritoneo (33).

5.2.4.2 Estadística del cáncer gástrico a nivel mundial y Perú

Los países con mayor incidencia de cáncer gástrico actualmente son Japón, China, Europa del Este y Venezuela, entre otros. Estas diferencias demográficas están relacionadas a la calidad del diagnóstico y terapéutica aplicada a cada país, además de ello a diversos factores de riesgo como factores ambientales, nutricionales, genéticos, etc. En este sentido la Organización Mundial de la Salud (OMS) continua señalando que el cáncer gástrico ocupa, por su frecuencia a nivel mundial, la segunda causa más frecuente de neoplasias, con alrededor de 500000 casos nuevos al año (35,36).

El cáncer gástrico es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1), se presenta generalmente a partir de los 50 años y se incrementa con la edad (9).

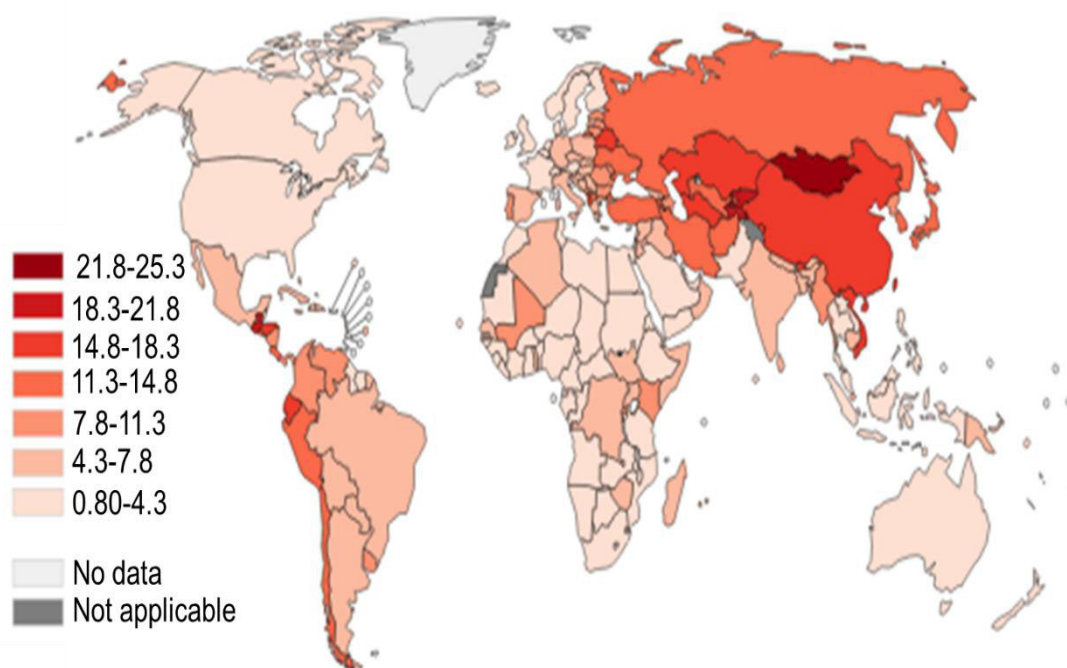


Figura N 5. Tasa estimada de muertes por cáncer gástrico en ambos géneros a nivel mundial. Fuente: Globocan 2012.

En el Perú, de acuerdo a la Vigilancia Epidemiológica de Cáncer, de un total de 109 914 casos notificados en el período 2006-2011, los cánceres más frecuentes

fueron los de cérvix (14.9%), estómago (11.1%), mama (10.3%), piel (6.6%) y próstata (5.8%). En niños (menores de 15 años) los cánceres más frecuentes fueron los del sistema hematopoyético y retículo endotelial (44.2%), encéfalo (8.0%), ojo y anexos (7.8%), ganglios linfáticos (6.9%) y hueso, cartílago y articulaciones (5.2%). Para dicho período, el 5.6% de los casos de cáncer de cérvix notificados (922/16 374), el 0.4% de los cánceres de mama (49/11 340) y el 0.2% de los cánceres de próstata (15/6359) fueron diagnosticados mediante un programa de detección precoz o tamizaje.

Se estima que para el año 2011, se produjeron a nivel nacional un total de 30 792 defunciones por cáncer con una tasa ajustada de mortalidad de 107 defunciones por 100 000 habitantes, los departamentos con mayor tasa de mortalidad por cáncer fueron Huánuco, Amazonas, Huancavelica, Pasco y Junín. La mortalidad por cáncer en el Perú para el año 2011 muestra evidentes variaciones geográficas. Se observa elevada mortalidad por cáncer de estómago en departamentos de la sierra como Huánuco, Pasco y Cusco. Los departamentos de la selva o con parte de selva presentan las más altas tasas mortalidad por cáncer de hígado (Amazonas, Apurímac y Madre de Dios) y por cáncer de cérvix (Loreto, Huánuco y Ucayali); mientras que, los departamentos de la costa presentan las más altas tasas de mortalidad por cáncer de pulmón (Callao, Tumbes y Lima), cáncer de mama (Tumbes, Lima y Moquegua) y cáncer de próstata (Callao, Tumbes, Tacna y Lambayeque (5).

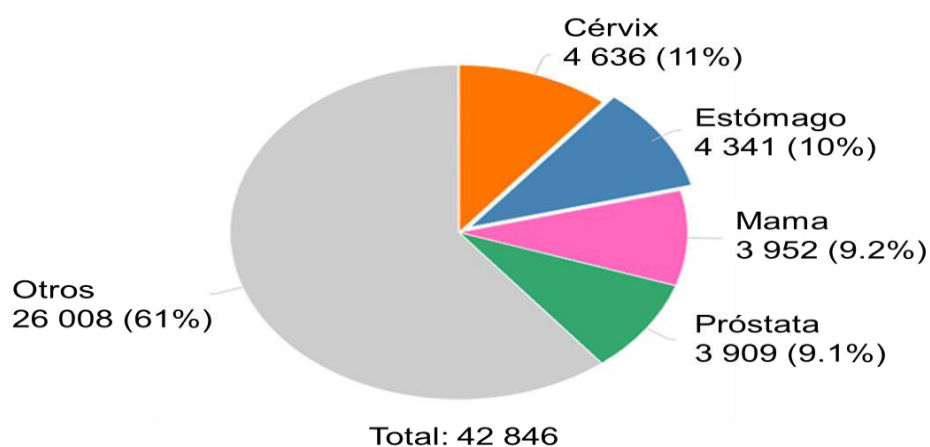


Figura N 6. Número estimado de la incidencia de los 4 principales tipos de cáncer en ambos géneros a nivel mundial. Fuente: Globocan 2012.

5.2.4.3 Factores de riesgo

Agentes infecciosos

Existen cada vez más evidencias de que algunas infecciones pueden llegar a provocar cáncer y, en concreto, aquellas relacionadas con los cánceres que aparecen en enfermos de SIDA. Se ha relacionado la bacteria *H. pylori* con el cáncer de estómago. Distintos estudios demuestran que personas infectadas con esta bacteria tienen cuatro veces más probabilidad de desarrollar este tipo de cáncer. En el ser humano, el virus de Epstein-Barr (EBV) se asocia con el linfoma de Burkitt y los linfopiteliomas, el virus de la hepatitis con el hepatocarcinoma, y el virus herpes tipo II con el carcinoma de cérvix. Todos estos virus asociados a tumores humanos son del tipo ADN. El virus HTLV (virus linfotrópico de células T Humanas), sin embargo, es del tipo ARN, o retrovirus, como la mayor parte de los virus asociados a tumores en animales. Produce una leucemia humana. En presencia de una enzima denominada transcriptasa inversa induce a la célula infectada a producir copias en ADN de los genes del virus, que de esta manera se incorporan al genoma celular. Estos virus del tipo ARN contienen un gen denominado oncogén viral, capaz de transformar las células normales en células malignas. Distintas investigaciones han demostrado que los oncogenes virales tienen una contrapartida en las células humanas normales: es el protooncogen, u oncogén celular. Los productos de los oncogenes (las proteínas que producen) son factores de crecimiento (o proteínas necesarias para la acción de tales factores de crecimiento), que estimulan el crecimiento de las células tumorales (37) .

El descubrimiento de la relación causal entre *H. pylori* y cáncer gástrico inició una búsqueda de gérmenes que causan cáncer a finales de los noventa. Se creía que el crecimiento de los tumores podría ser causado por agentes externos (bacterias, hongos, etc.) al tumor. Suponían que las toxinas liberadas por estos debilitaban al hospedero (38). Los agentes infecciosos que contribuyen con 25% de todas las neoplasias

Tabla N 1. Cáncer relacionado a agentes infecciosos (39)		
	Agente	Cáncer relacionado
Virus	Hepatitis B	Hígado
	Hepatitis C	Hígado
	HIV – 1	Sarcoma de Kaposi
	HTLV – 1	Linfoma T del adulto
	Virus del papiloma humano (PVH)	Cuello uterino, orofaringe
	EBV	Linfoma de Burkitt, nasofaringe, Enfermedad de Hodgkin
Bacterias	<i>H. pylori</i>	Estómago
	<i>Shistosoma haematobium</i>	Vejiga
	<i>Opisthorchis viverrini</i>	Hígado

Una característica común en la infección por agentes oncogénicos virales y bacterianos es su proclividad a establecer infecciones que pueden durar toda la vida del individuo afectado. La infección por *H. pylori* y virus de EBV ocurre casi siempre en la infancia y las primeras manifestaciones tumorales se presentan después de los 50 años de edad. Este tipo de infecciones persistentes desencadena reacciones inflamatorias crónicas, en las cuales el sistema inmunitario logra confinar la infección a un número limitado de células, si bien no es efectivo en grado suficiente para erradicarlas del organismo (9).

Agentes radioactivos

La radiación, de ciertas longitudes de onda, llamada radiación ionizante, tiene suficiente energía para dañar el ADN y causar cáncer. La radiación ionizante incluye radiación ultravioleta (UV), radón, rayos X y otras formas de radiación de alta energía (40).

Tenemos que la exposición prolongada a la UVB es responsable del cáncer de piel dado que penetra superficialmente en la piel afectando la epidermis en donde daña directamente el ADN celular. Por su parte, la UVA penetra más profundamente, afectando la dermis, destruyendo las fibras elásticas y colágenas y condicionando envejecimiento, inmunosupresión, reacciones fotoalérgicas, reacciones fototóxicas debidas a medicamentos y generando radicales libres que dañan el ADN celular actuando de manera sinérgica con la UVB (41). No se debe olvidar que la disminución de la capa de ozono, el efecto invernadero y el calentamiento global, aumentan la cantidad de radiación UV que se recibe todo el año, condicionando un aumento en la incidencia de cáncer de piel (42).

Agentes químicos

Algunos cambios en que dañan el ADN se dan debido a la exposición ambiental de ciertas sustancias químicas, provocando mutaciones. Estas exposiciones ambientales incluyen sustancias como los productos químicos del humo de tabaco, gases tóxicos liberados por la industria, etc. (43). Estas mutaciones se pueden dar por sustancias químicas que ingerimos con los alimentos como ciertos aditivos que aún están en prueba y el alcohol. Además de ello tenemos algunas sustancias que ciertas industrias utilizan para la preparación de sus productos y que causan cáncer los trabajadores como el asbesto, sílice, alquitrán, etc.

Es posible evitar algunas de las exposiciones que causan cáncer, como el humo de tabaco y los rayos solares, pero otras son más difíciles de evitar, especialmente si se encuentran en el aire que respiramos, el agua que bebemos, los alimentos que comemos o los materiales que usamos para realizar nuestros trabajos.

Los científicos están estudiando cuáles son las exposiciones que podrían causar o influir en la formación del cáncer. Entender cuáles son las exposiciones dañinas y dónde se encuentran, puede ayudar a las personas a evitarlas (43).

5.2.4.4 Métodos de diagnóstico

Antes de solicitar pruebas más complejas, se realiza un análisis de sangre, que permite valorar el estado general de salud y un estudio de sangre en heces, que indica la existencia de algún problema en el tubo digestivo.

Con esta información, el médico valora la necesidad de completar el estudio con otras pruebas. Las más habituales son las siguientes:

Estudio radiográfico con contraste: en una radiografía de abdomen no es posible visualizar el estómago, por lo que es necesario emplear un contraste que permita localizar y describir cualquier lesión existente en el interior. El contraste que se suele utilizar es el bario. Se administra en forma de papilla espesa que, tras ingerirla, recubre toda la pared del estómago marcando su contorno. El bario impide que pasen los rayos X y se ve una imagen blanca en la radiografía. Permite apreciar si existe alguna lesión irregular en la pared del estómago que haga sospechar la existencia de un cáncer. No obstante, los tumores pequeños y no ulcerados pueden pasar desapercibidos y no verse. A esto se le llama una prueba falsamente negativa. El porcentaje de falsos negativos con las pruebas radiológicas baritadas es alto (entre 20-50%). Para realizar esta prueba, lo único necesario es haber estado al menos seis horas en ayunas. Aunque la papilla pueda tener un sabor o textura desagradable, no es una prueba dolorosa (44,45).

Endoscopia: es la prueba más empleada en el diagnóstico de cáncer de estómago. Con ella se puede observar directamente la mucosa del estómago y valorar la existencia o no de lesiones. Se lleva a cabo con un endoscopio, que es un tubo largo y flexible que en su extremo posee una luz que ilumina el interior del estómago. Al endoscopio se conecta una cámara que permite visualizar en un monitor de televisión cualquier patología del estómago. A la endoscopia del estómago se le denomina gastroscopia. Previamente a su realización es necesario que el paciente esté en ayunas durante unas horas, para que el estómago esté completamente vacío y pueda apreciarse toda la pared gástrica. No es una prueba dolorosa, pero sí algo molesta, ya que el paso del tubo por la boca puede provocar náuseas. Para evitar que aparezcan se aplica un anestésico en la garganta, en forma de aerosol (46) .

Eco-endoscopia: es una prueba semejante a la endoscopia, pero con un emisor de ultrasonidos, para permitir ver a través de las paredes del estómago. Es menos empleada en el diagnóstico de cáncer de estómago pero útil para los tumores más localizados, también es de gran utilidad para el estudio de la extensión de las neoplasias digestivas (esófago, recto, páncreas, etc.) y para el estudio de las lesiones adyacentes a la pared digestiva (compresiones extrínsecas, masas mediastínicas, etc.) con la posibilidad de toma de muestras, sin riesgo de diseminación en el trayecto de punción (47) .

Biopsia: si el médico observa durante la realización de la endoscopia una lesión sospechosa, procederá a extraer una pequeña muestra de tejido de la zona. Esta pequeña cantidad de tejido deberá ser estudiada por un anatomopatólogo para poder emitir un diagnóstico confirmando o descartando la existencia de un cáncer (48).

5.2.4.5 Clasificación

Las neoplasias malignas del estómago comprenden a los carcinomas, linfomas, leiomiomas, carcinoides, y otros de menor frecuencia. El tejido del estómago presenta a grandes rasgos cuatro principales capas: la mucosa, la submucosa, la capa muscular propia, y la serosa; siendo las dos primeras consideradas dentro del grupo de neoplasias tempranas o como precáncer, y aquellos casos que abarquen todas o alguna de las últimas capas mencionadas como una neoplasia real y posiblemente avanzada. Por estar la mucosa gástrica compuesta por muchos tipos de células, es que se proponen los sistemas de clasificación para dichas neoplasias, entre los cuales se consideran dos principales variables para dichos sistemas: el estadiaje y la clasificación histológica (49)

De acuerdo con el estadiaje se clasifica en temprano y avanzado (denominado como Borrmann); el primer caso compromete las afecciones a nivel de mucosa y submucosa, y el segundo caso todos aquellos que alcance un desarrollo a nivel de la capa muscular propia y la serosa. Otra manera muy aceptada de clasificación por estadiaje es el sistema japonés T.N.M. en el cual se ven tres

variables más específicas: la extensión del tumor primario (T), la presencia de nódulos linfáticos (N) y la presencia o ausencia de metástasis en órganos distantes (M). La nomenclatura empleada para ambos sistemas en base al estadiaje son: para el cáncer temprano desde el punto de vista macroscópico en I, IIa, IIc, IIb y III y sus combinaciones, denominándosele tipo O al cáncer temprano, y para el cáncer avanzado como Borrmann: I, II, III y IV, aunque en la actualidad se le enumere con los dígitos arábigos 1, 2, 3 y 4; incluyendo el tipo 5 que correspondería al carcinoma no clasificable (50)

La clasificación histológica varía mucho según el autor: según Lauren comprende el tipo intestinal, el difuso y el indiferenciado no productor de moco; según Mulligan en cáncer de glándulas pilóricas y cáncer de tipo intestinal, por un lado y cáncer de células de tipo gástrico por otro; la OMS los clasifica en Papilar, tubular (tub1, tub2 y tub3), en células en anillo de sello, indiferenciado propiamente y mucinoso; Nakamura, Kato e Hirota los clasifican en cáncer diferenciado e indiferenciado; Ming en expansivo e infiltrante; para el tipo de cáncer ya mencionado y denominado como cáncer temprano hay la tendencia de reunir sus formas en ulcerados, vegetantes, semejantes a gastritis localizada y los semejantes a avanzados, la de aspecto gástrico correspondería a la forma IIb de la clasificación inicial del cáncer temprano; y por último en base a la diferenciación celular la clasificación por Broders en Adenocarcinoma de grado 1, 2, 3 y 4. (50)

5.2.4.6 Opciones de tratamiento

Para el tratamiento del cáncer se han empleado fármacos que tienen como función impedir la reproducción de las células cancerosas, aunque se suele combinar con cirugía y radioterapia, modalidad que se llama tratamiento combinado o multidisciplinar. Los efectos secundarios dependen del agente quimioterápico y los más importantes son: alopecia, náuseas y vómitos, diarrea o estreñimiento, anemia, inmunopresión, hemorragias, entre otros. Además de ello existe la radioterapia, cirugía e inmunoterapia (51).

Cirugía: La cirugía es la extirpación del tumor y el tejido circundante durante una operación. El tipo de cirugía que se practicará depende del estadio del cáncer. Para un cáncer en estadio muy temprano (T1a), algunos médicos quizás recomienden un tratamiento no quirúrgico denominado resección mucosa endoscópica. Es la extirpación del tumor con un endoscopio. En los estadios tempranos (estadio 0 o I), cuando el cáncer aún se encuentra solo en el estómago, se realiza una cirugía para extirpar la parte del estómago con cáncer y los ganglios linfáticos cercanos. Esto se denomina gastrectomía subtotal o parcial. En la gastrectomía parcial, el cirujano conecta la parte restante del estómago al esófago o intestino delgado. Si el cáncer se ha diseminado a la pared externa del estómago, afectando o no los ganglios linfáticos, puede recurrirse a cirugía más quimioterapia o quimioterapia y radioterapia. El cirujano puede hacer una gastrectomía subtotal o una gastrectomía total, que es la extirpación de todo el estómago. Durante la gastrectomía total, el cirujano une el esófago directamente al intestino delgado. La gastrectomía es una cirugía mayor y puede tener efectos secundarios graves. Luego de esta cirugía, el paciente estará en condiciones de comer una pequeña cantidad de alimentos por vez. Un efecto secundario común es un grupo de síntomas conocido como síndrome de evacuación gástrica rápida, que incluye calambres, náuseas, diarrea y mareos después de comer. Esto sucede cuando el alimento ingresa en el intestino delgado con demasiada rapidez. El médico puede sugerir métodos para evitar esta situación y recetar medicamentos para controlar estos síntomas. Por lo general, los síntomas disminuyen o desaparecen a los pocos meses, pero para algunas personas pueden ser permanentes. A los pacientes a los que se les extirpe todo el estómago, se les deberán administrar inyecciones regulares de vitamina B12 Cuando se diagnostica un cáncer de estadio IV, generalmente no se recomienda la cirugía como el tratamiento principal (52).

Radioterapia: La radioterapia es el uso de rayos X u otras partículas con alta potencia para destruir las células cancerosas. Un régimen de radioterapia, por lo general, consiste en una cantidad específica de tratamientos que se administran en un período determinado. Los pacientes con cáncer de estómago generalmente reciben radioterapia de rayos externos, que es radioterapia que se aplica desde una máquina fuera del cuerpo. La radioterapia puede utilizarse

antes de la cirugía para disminuir el tamaño del tumor, o después de la cirugía para destruir las células cancerosas restantes. Los efectos secundarios de la radioterapia incluyen fatiga, reacciones leves en la piel, malestar estomacal y deposiciones líquidas. La mayoría de los efectos secundarios desaparece poco tiempo después de finalizado el tratamiento (53).

Quimioterapia: La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células. Debido a que las células cancerosas en general crecen y se dividen más rápido que las células sanas, la quimioterapia las destruye más rápido que a la mayoría de las células sanas. Como los fármacos usados para la quimioterapia son fuertes, estos causan daño a muchas células en crecimiento, incluidas algunas células sanas. Este daño causa los efectos secundarios que están relacionados con la quimioterapia (54).

Inmunoterapia: La inmunoterapia, también llamada terapia biológica, está diseñada para estimular las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir el cáncer. Utiliza materiales producidos por el cuerpo o fabricados en un laboratorio para mejorar, dirigir o restaurar la función del sistema inmunitario. Esta es un área activa de investigación para el cáncer de estómago (55,56).

5.2.5 *Helicobacter pylori*

5.2.5.1 Taxonomía

Filogenéticamente el género *Helicobacter* pertenece a la clase Epsilonproteobacteria. La especie tipo, *H. pylori*, fue inicialmente incluida en el género *Campylobacter*. Sin embargo, mediante el análisis de las secuencias 16S del ácido ribonucleico ribosomal (ARNr) se pudo comprobar la divergencia con otras especies de *Campylobacter*, y de este modo confirmar el hallazgo de un nuevo género bacteriano (57).

Reino bacteria

Phylum: Proteobacteria

Clase: Epsilonproteobacteria

Orden: Campylobacteriales

Familia: Helicobacteraceae

Género tipo: *Helicobacter*

Especie tipo: *Helicobacter pylori*

5.2.5.2 Morfología y estructura celular

El *H. pylori* es una bacteria microaerófila, gramnegativa, de crecimiento lento y forma helicoidal con abundantes flagelos. *H. pylori* tiene una morfología espiral en forma de sacacorchos cuando se encuentra en la mucosa gástrica y menos espiral cuando crece en medios artificiales, esta forma se puede perder en los cultivos más viejos o sometidos a situaciones no favorables para su crecimiento adoptando forma cocoide. Su tamaño varía entre 0,5 a 1,0 micras de ancho y de 3 micras de largo. Tiene de 2 a 6 flagelos monopolares, fundamentales para su movilidad, y que están recubiertos por una vaina de estructura lipídica, igual que la membrana externa, que parece tener la misión de proteger a los flagelos de su degradación del medio ácido (13) .

5.2.5.3 Hábitat

Su temperatura óptima de crecimiento se produce a 37 °C, aunque puede desarrollarse en un rango de 35 a 39 °C en microaerofilia, y para su cultivo se requieren medios suplementados con suero o sangre entre el 5% y 10%, los cuales pueden actuar como fuentes adicionales de nutrientes y la protegen de efectos tóxicos de los ácidos grasos de cadena larga. El efecto de estos ácidos grasos también puede ser evitado por la adición de suplementos como β -ciclodextrinas, IsoVitaleX o por la adición de carbón activado en el medio de cultivo (58) .

5.2.5.4 Características bioquímicas y virulencia

Las especies de *Helicobacter* son quimioorganótrofas y tienen un metabolismo respiratorio. Son asacarolíticas (no hay fermentación ni oxidación de azúcares) aunque si ocurre la oxidación de glucosa. Tienen, al menos parcialmente, las vías metabólicas Entner-Doudoroff, de pentosas fosfato, y el ciclo de ácidos tricarboxílicos, pero la vía del glioxilato está ausente. No hidrolizan gelatina, almidón, caseína o tirosina, son rojo de metilo y Voges-Proskauer negativos. La actividad de oxidasa, ureasa y catalasa está presente en *H. pylori*, enzimas muy útiles para su identificación. Aunque *H. pylori* es muy homogéneo en cuanto a sus características bioquímicas, presenta una importantísima variabilidad antigénica. Esto es debido a que existen muchos genes que codifican proteínas de membrana y además entre ellas pueden darse distintos procesos de recombinación (28).

La diversidad genética entre cepas se debe a la gran capacidad que posee este microorganismo para mutar, transformarse y recombinarse con otras cepas, variantes clonales o incluso otras especies (30,59,60). Ejemplos de estas capacidades incluyen el intercambio de alelos de genes de virulencia como *cagA*, la pérdida de una parte de ellos como en ocasiones ocurre con la isla de patogenicidad *cagA* o la recombinación con otras cepas provocando un cambio fenotípico en la expresión de proteínas como *VacA* (31).

Es posible que algunas cepas mutantes sobrevivan en el estómago de un individuo, actuando como reservorio de elementos genéticos para las demás bacterias con las que cohabita y seleccionándose el clon dominante según la presión que ejerza el medio (61,62). De esta forma, incluso una única cepa puede generar múltiples variantes y seleccionarse aquellas que mejor se adaptan al hospedador y al medio durante la colonización a largo plazo (63). Por otro lado, al mismo tiempo que esta elevada diversidad genética facilita su recombinación y mutación para sobrevivir en medios hostiles, también le permite desarrollar resistencias frente a antibióticos comúnmente utilizados en la clínica.

5.2.5.5 Patogenia

Vías de transmisión

A pesar de las múltiples investigaciones realizadas en los poco más de 20 años transcurridos desde el descubrimiento de *H. pylori*, no se conoce con exactitud cuál o cuáles son los mecanismos implicados en la transmisión de esta infección. En este sentido existen evidencias que hacen sospechar que puede hacerse a partir de una fuente ambiental común o directamente persona a persona (lo que parece lo más probable), a través de varias rutas, siendo las más probables la fecal-oral, la oro-oral y la gastro-oral, no excluyentes entre sí (20).

Factores de riesgo para contraer *H. pylori*

En diversos estudios se ha planteado la posibilidad de una predisposición racial (raza afro-americana o hispana) para adquirir la infección del estómago por el *H. pylori* y relacionada con las costumbres socioculturales e incluso algunos autores consideran dichos factores raciales o genéticos de forma independiente al nivel social como predisponentes (64–67). Por ello se estudian las posibles diferencias genéticas determinando el HLA-DQA en pacientes enfermos sin aún encontrar resultados significativos (68,69). El estrato socioeconómico también juega un papel importante y es considerado el principal factor de riesgo (64–66) y se asocia a prevalencias muy altas en África, Asia y muchas partes de América Central y del Sur, y muy bajas en el norte y oeste de Europa, Norteamérica y Australia, observándose que los países subdesarrollados poseen mayores valores que los países desarrollados (64,70–72).

Algunas condiciones de tipo social implicadas en la difusión de la infección por *H. pylori* son el hacinamiento, el bajo estrato socioeconómico, muchos miembros de una familia en una casa, familias con muchos niños pequeños, pobres condiciones sanitarias y alimentos y aguas contaminadas (73).

5.2.5.6 Cáncer relacionado a *H. pylori*

En 1983 Marshall y Warren reportaron a la comunidad científica el hallazgo en el estómago de pacientes con gastritis y úlcera péptica de una bacteria espiralada Gram negativa a la que denominaron *Campylobacter like organism* (organismo parecido al *Campylobacter*) y que hoy conocemos como *H. pylori* (59).

Tras casi una década de debate y controversias se acumuló suficiente cantidad de información sobre el rol patógeno de esta bacteria dentro de la multifactoriedad de la úlcera péptica, gástrica y duodenal, también asociado al desarrollo de cáncer gástrico (63,63,70).

En la etiopatogenia del cáncer gástrico se han implicado diferentes factores, atribuyéndose durante años un papel relevante al consumo de sal y a otros factores dietéticos. Actualmente se sabe que la gastritis causada por *H. pylori* puede progresar en algunos casos hacia la atrofia, con destrucción del epitelio glandular y su sustitución por fibrosis y por un epitelio de tipo intestinal, lo que se conoce como metaplasia intestinal. Desde muchos años antes del descubrimiento de la bacteria, la atrofia gástrica era considerada como una lesión precursora del cáncer gástrico (74), y hace unos 30 años, Correa y cols. (75) habían postulado un modelo de carcinogénesis con una sucesión de cambios histológicos que conducían de la gastritis crónica no atrófica a la atrofia, metaplasia intestinal, displasia y cáncer. Aunque en algunos estudios epidemiológicos no se ha detectado una mayor prevalencia de la infección en los individuos con cáncer gástrico, en otros como los efectuados por Forman y cols. (76), sí se ha encontrado una prevalencia significativamente mayor con respecto a los grupos control. También en el estudio efectuado por el Grupo de Estudio Eurogast (6), en el que se analizó la seroprevalencia de la infección en 3194 individuos de 13 países, se ha encontrado asociación significativa entre la infección y la incidencia de cáncer gástrico, hallando un coeficiente de regresión de 2,68. Además, encontraron asociación significativa de la infección con la mortalidad por este cáncer, con un coeficiente de regresión de 1,79. En el estudio de Asaka (74), también se ha puesto de manifiesto esta asociación, tanto para el cáncer avanzado como para el cáncer precoz, y en sus dos variantes, intestinal y difusa. Otro de sus hallazgos ha sido la detección de un menor título de anticuerpos en los casos de cáncer avanzado con respecto al cáncer precoz, lo que sugiere que el desarrollo progresivo de la atrofia crea un ambiente no apto para el crecimiento de *H. pylori*, lo que conlleva una menor producción de anticuerpos. Tras una revisión de la literatura, en la reunión de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer celebrada en Lyon en 1994, se

concluyó que existían suficientes evidencias epidemiológicas e histológicas para considerar a *H. pylori* carcinógeno humano, clasificándose como carcinógeno de tipo 1 (carcinógeno demostrado) (74).

La confirmación de esta relación ha sido establecida por Uemura y cols. (2001), quienes analizaron prospectivamente a 1526 individuos japoneses de los cuales 1246 estaban infectados. Tras un seguimiento medio de 7,8 años, detectaron 36 casos de cáncer gástrico, todos en sujetos infectados. Analizando los datos obtenidos por el método de Kaplan-Meier, estimaron que el riesgo de desarrollar el cáncer gástrico era de un 5% a los 10 años. Además, encontraron mayor riesgo si estaban presentes atrofia gástrica severa (riesgo relativo: 4,9), gastritis de predominio en cuerpo (riesgo relativo: 34,5) y metaplasia intestinal (riesgo relativo: 6,4). Disponemos también de modelos animales infectados con distintas especies de *Helicobacter* en los que se ha logrado inducir la aparición de cáncer gástrico, comprobándose una secuencia de cambios histológicos que conducen desde la gastritis crónica hasta la atrofia, metaplasia y cáncer, tal como había descrito Correa (77,78). La aparición del cáncer gástrico en los infectados es de todos modos infrecuente. En un estudio efectuado en Japón en 1993 se determinó que de 60 millones de infectados, solamente en el 0,4% se diagnosticó un cáncer gástrico (74). Posiblemente sea necesaria una compleja interacción de factores genéticos y ambientales, además de la infección, para que finalmente se desarrolle el cáncer (77). Esta es la explicación más plausible a las diferentes incidencias de cáncer gástrico entre regiones con similar prevalencia de la infección, como por ejemplo Japón y África subsahariana, con alta y baja incidencia respectivamente (78). Lo mismo puede aplicarse para explicar la baja incidencia de este cáncer en India, Bangladesh o Pakistán, con prevalencias de la infección más altas que las de China y Japón, países que sin embargo tienen tasas de cáncer gástrico de 3 a 10 veces superiores (79).

Uno de los factores de virulencia del microorganismo más estudiados es la proteína CagA, que se ha asociado con un riesgo elevado de aparición de cáncer gástrico en estudios efectuados en países occidentales, mientras que en Asia no se ha demostrado esta asociación. También se han implicado las cepas con genotipos vacA s1 y vacA m1 (78). Palli y cols. (2007) han llevado a cabo un estudio de casos y controles sobre el cáncer gástrico en 9 países del área

mediterránea. Encontraron un incremento en el riesgo de padecer este cáncer de 3,4 veces en los sujetos con anticuerpos anti-*H. pylori* de tipo antiCagA. Adicionalmente, *H. pylori* puede causar diversas alteraciones de la fisiología celular que contribuyen a la malignización, tales como la activación de receptores de factores de crecimiento, la estimulación de la angiogénesis, la inducción de mecanismos de evasión de la apoptosis o la facilitación de la pérdida del contacto intercelular (80).

Existe una sólida evidencia científica que relaciona la infección por *H. pylori* con el desarrollo del cáncer gástrico y por ello la importancia de conocer en que niveles esta infección afecta a la población peruana para que se puedan mejorar las medidas profilácticas respecto al cáncer gástrico (6,18,77,78) .

5.2.5.7 Métodos de detección

Actualmente se dispone de una amplia variedad de métodos para diagnosticar la infección por *H. pylori*, no existe uno que pueda calificarse de ideal y que reúna todas las cualidades necesarias para afrontar las diferentes situaciones clínicas que se presentan durante la evolución de la infección (81). Múltiples autores han recomendado emplear dos métodos que se consideren fiables con el objetivo de confirmar la presencia de la infección (19). Lo ideal es que un verdadero positivo debería ser aquel paciente que tenga más de un método de diagnóstico para confirmar si existe o no la presencia de la bacteria.

Tabla N 2. Métodos de diagnóstico para <i>H. pylori</i> (82)			
Métodos	Tipo de método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Invasivos	Cultivos	70-80	100
	Histología	82-95	99-100
	Test de ureasa rápida	95-90	98-100
No invasivos	Test de ureasa en aliento	95-100	95
	Anticuerpos monoclonales basados en la detección de antígenos en heces	95-98	92-95
	Detección de anticuerpos IgG en suero: suero	90-93	95-96
	Detección de anticuerpos IgG en orina: suero	70-96	77-85
	Detección de anticuerpos IgG en saliva: suero	82-91	71-85
	PCR	75-80	75-100

PCR para detectar *H. pylori*

La PCR es una técnica para la síntesis "in vitro" de secuencias específicas de ADN. Es una forma simple y muy rápida de multiplicar el ADN presente en diferentes muestras biológica, obteniéndose millones de copias de una determinada secuencia de ADN. En poco tiempo esta técnica ha conseguido ser ampliamente utilizada no sólo en el campo de la genética molecular, sino en otras ciencias (16).

Mullis, el inventor de esta técnica, se basó en la replicación del ADN en los organismos eucariotas realizada por la DNA polimerasa. Estas enzimas realizan la síntesis de una cadena complementaria de DNA en el sentido 5' -> 3' usando un molde de cadena sencilla, pero a partir de una región de doble cadena. Para crear esta región doble cadena se usan los denominados cebadores (primers). Son una pareja de oligonucleótidos sintetizados de manera que sean complementarios a cada uno de los extremos 3' del fragmento de DNA que se desea amplificar (83).

Partiendo de este principio, la reacción en Cadena de la Polimerasa se basa en la repetición de un ciclo formado por tres etapas:

- 1ª** Desnaturalización del ADN doble cadena.
- 2ª** Hibridación de los cebadores a la zona 3' específica de cada una de las hebras.
- 3ª** Extensión del cebador por actuación de la DNA polimerasa.

En la primera etapa (desnaturalización) la doble hélice de ADN se separa en dos hebras. Para ello se realiza una incubación de la muestra a altas temperaturas (93-97°C). La renaturalización se producirá cuando la temperatura disminuya.

En el segundo paso (hibridación) los cebadores se unen a las zonas 3' complementarias que flanquean el fragmento que queremos amplificar. Se realiza gracias a la bajada de la temperatura (50-65°C) (84).

En la tercera etapa (elongación) se produce la síntesis de una cadena sencilla (produciéndose un fragmento de doble cadena por la complementariedad) en la dirección 5'→ 3' mediante la enzima DNA polimerasa, la cual incorpora los deoxinucleótidos fosfato presentes en el medio siguiendo la cadena molde (85).

Es de gran sensibilidad y especificidad. Esta prueba por lo general se realiza en estudios de investigación, ya que requiere de equipo sofisticado y personal capacitado. Es una prueba muy útil para la detección de resistencia antibiótica (86) y permite la identificación de ADN de *H. pylori* en concentraciones mínimas (87) en diferentes muestras biopsia y jugo gástrico, saliva, placa dental y heces (16,81,88) obtenido una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%, para lo cual se utilizan diferentes iniciadores de secuencias (cebadores) para amplificar varios genes como: el gen *ureA* que codifica para la subunidad A de la enzima ureasa, el gen *glmM* que codifica para una fosfogluocosamina mutasa y secuencias altamente conservadas del gen que codifica para el ácido ribonucleico de la subunidad 16S del ribosoma (ARNr 16S) (19) o *hspA* una proteína de choque térmico. También permite detectar los genes de factores de patogenia específicos de *H. pylori* como *CagA* y *VacA* (89).

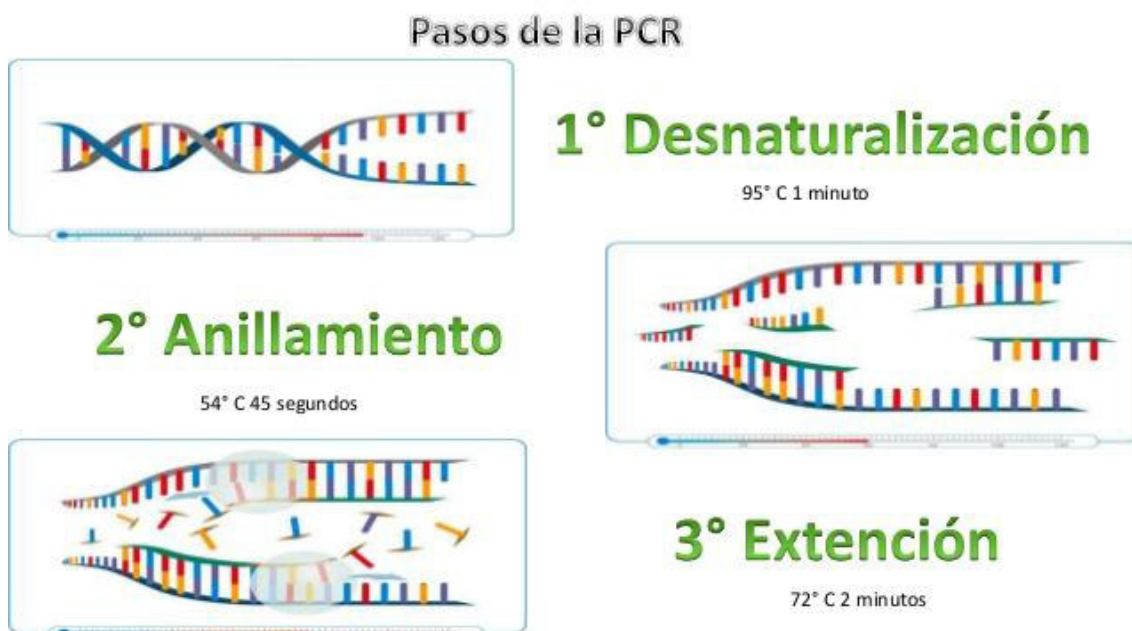


Figura N 7. Pasos de la PCR (90).

VI. METODOLOGIA

6.1 TIPO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

6.2 LUGAR DE EJECUCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre marzo del 2016 y abril del 2017. La encuesta se realizó en el piso en donde se encontraban internados los pacientes, en caso de Biopsias se realizó en el Departamento de Cirugía Menor. Los ensayos para determinar *H. pylori* se llevaron a cabo en el Banco de Tejidos Tumorales. El procesamiento de los datos se llevó a cabo en el Departamento de Investigación.

6.3 UNIVERSO

Fueron analizados un total de n=200 pacientes nuevos diagnosticados con cáncer gástrico atendidos en el INEN.

6.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma gástrico.
- Pacientes que llegan al INEN para realizarse una biopsia o someterse a una gastrectomía.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que accedieron voluntariamente a la donación voluntaria de material biológico y firmaron el consentimiento informado.

6.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico diferente a adenocarcinoma gástrico.
- Pacientes con otro cáncer primario confirmado.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no accedieron a la donación voluntaria de muestras biológicas

6.4 RECOLECCIÓN DE DATOS

6.4.1 Revisión de historias clínicas

Los datos fueron recopilados en una base de datos y para esto se hizo la revisión de historias clínicas para considerar las características patológicas del tumor y del paciente cuya muestra está en estudio.

6.4.2 Encuesta

Se entrevistó a cada uno de los 200 pacientes nuevos diagnosticados con adenocarcinoma gástrico y atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2015 y 2016 de manera personal durante su hospitalización o en su consulta periódica. Se realizó una encuesta que contenía datos personales del paciente como edad, lugar de procedencia, domicilio, tiempo de permanencia en el domicilio, tipo de agua de consumo, tipo de abastecimiento de agua, antecedentes de enfermedades gástricas del paciente y de familiares, etc. (Anexo 1).

6.5 ORGANIZACIÓN DE DATOS

6.5.1 Base de datos

Se elaboró una base de datos en programa Microsoft Excel 2016 de las variables obtenidas de las encuestas y revisión de las Historias Clínicas de cada paciente.

6.6 ANÁLISIS DE ENCUESTAS

Todos los datos recopilados en la encuesta que se le hizo a cada paciente se organizaron en el programada Microsoft Excel 2016 colocando un valor nominal a cada dato obtenido para facilitar el análisis estadístico.

6.7 ASPECTOS ÉTICOS

El contenido y la aplicación de las fichas elaboradas para este proyecto fueron estudiados y aprobados por el comité de ética del INEN y se mantuvo en

completa confidencialidad. Debido a que este trabajo de Investigación fue financiado por Concytec y es parte de un proyecto más grande, llamado “Análisis de la metilación producida por los agentes infecciosos causantes del cáncer gástrico y su interacción con sistema inmune del huésped”, el consentimiento informado utilizado para este trabajo es el mismo para todos los subproyectos de este. (Anexo 2 y 3).

6.8 OBTENCIÓN DE LA MUESTRA DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO.

Las muestras se obtendrán de cirugías (gastrectomía parcial, total subtotal distal y total) y biopsias de pacientes nuevos que acuden al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico. Se solicitaron las muestras frescas al departamento de Patología el mismo día de la cirugía o biopsia.

Por cada cirugía se tomaron seis muestras de tres diferentes zonas del estómago: dos muestras de tejido tumoral, dos muestras de tejido gástrico proximal al tumor, y dos muestras de tejido gástrico distal al tumor. Para el caso de biopsias solo se tomó una muestra de la zona afectada (sospechosa de neoplasia) por paciente.

Las muestras de las piezas quirúrgicas se obtuvieron de la siguiente manera:

1. Se revisó la programación de las cirugías del día y se seleccionó las cirugías antes mencionadas para solicitar al Departamento de Patología – Congelación que notificara al Departamento de Investigación cuando la pieza quirúrgica esté lista.
2. Una vez notificados se llevaron 6 criovales rotulados para la recepción de la muestra al área de Congelación del Departamento de Patología.
3. Se almacenaron las muestras en una congeladora a -80°C para conservarlas hasta el momento de la extracción de ADN.

Las muestras de biopsias se obtuvieron del Departamento de Abdomen

1. Se revisó la programación de biopsias de pacientes nuevos del Departamento de Abdomen con presunto diagnóstico de adenocarcinoma gástrico y se solicitó al Departamento de Abdomen que notificara al Departamento de Investigación cuando la biopsia esté lista.

2. Se almacenó la muestra en una congeladora a -80°C para conservarlas hasta el momento de la extracción de ADN.

6.9 DETECCIÓN DE *H. PYLORI* MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL

6.9.1 Extracción de ADN de la muestra tumoral y no tumoral.

Para la extracción del ADN genómico, se utilizó el protocolo del kit comercial GeneJET Genomic DNA (THERMO SCIENTIFIC, Lithuania (EU)) siguiendo el protocolo para muestras de tejido fresco. Para estandarizar este protocolo se realizaron 10 purificaciones utilizando tejido estomacal obtenido de endoscopias realizadas en el Departamento de Abdomen del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

El protocolo final con el que se trataron las muestras de la presente investigación se realizó del siguiente modo:

Se utilizó 20mg de tejido fresco (almacenado a -80°C), cortándolo en pequeñas piezas con ayuda de un bisturí. La digestión del tejido se realizó con 180µL de solución digestiva y 20µL de proteinasa K. Para obtener una suspensión uniforme utilizó el agitador Vortex (Labnet International, Inc). Seguido a esto, se colocaron las muestras en el termobloque (Thermomixer confort, Eppendorf) a 56°C durante 3 horas, agitando cada tubo en el vortex cada 30 minutos. Al terminar la digestión de las muestras se agregó 20µL de Rnase A y se incubaron los tubos durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se adicionó 200µL de solución de Lisis y 400µL de etanol 50% con mezcla en vortex durante 15 segundos a cada muestra.

Para la etapa de lavados se transfirió el contenido de los tubos a columnas de purificación GeneJET Genomic DNA (THERMO SCIENTIFIC, Lithuania (EU)) insertadas en un tubo colector. Se agregó 500µL de Wash Buffer I y se centrifugaron las muestras a 8000xg durante 1 minuto. Se descartó el tubo colector. Seguidamente se colocaron las columnas en tubos colectores nuevos y se agregó 500µL de Wash Buffer II para centrifugar las muestras al máximo de revoluciones durante 3 minutos.

Finalmente se desecharon los tubos colectores y se ubicaron las columnas en tubos de 1.5mL nuevos y rotulados. Se inoculó 45uL de buffer de elución precalentado (56°C) a la columna, incubando las muestras durante 2 minutos y se centrifugaron los tubos durante 1 minuto a 8000xg. Se repitió esta etapa dos veces, obteniendo un volumen final de 90µL por muestra. Las muestras de ADN se almacenaron a -20°C hasta su cuantificación o análisis.

6.9.2 Cuantificación de ácidos nucleicos.

Para determinar la concentración y pureza de ADN que se obtuvieron de las extracciones, se realizaron lecturas espectrofotométricas mediante el Fluorómetro Qubit (v2.0 Invitrogen by Life Technologies) y Espectrofotómetro NanoDrop 2000c (THERMO SCIENTIFIC). Ambos equipos realizan lecturas de muestras de ADN a las longitudes de onda 260 y 280nm. La relación de las absorbancias obtenidas a 260nm y 280nm (A_{260}/A_{280}) da idea del grado de pureza de la preparación. Para ADN, con la relación $A_{260}/A_{280} \approx 1.8$ se tiene una buena pureza.

6.9.2.1 Qubit.

Las lecturas mediante Fluorómetro se realizaron en el equipo Qubit (v2. Invitrogen by Life Technologies). La estandarización del equipo y la preparación de las muestras se realizaron mediante el uso de Qubit HS (High sensibility) dsDNA Assay kit (life technologies Q32851).

Para empezar las cuantificaciones se preparó una Solución de trabajo compuesta por Qubit dsDNA HS Buffer y el Reactivo Qubit dsDNA HS 200x concentrado en DMSO (Fluorocromo) en una proporción 199µL: 1µL respectivamente, dependiendo la cantidad de tubos cuantificar. De esta manera, el volumen en microlitros (µL) del Fluorocromo fue igual a la cantidad de tubos para cuantificar más los 2 tubos standart.

La preparación de los standart para la calibración de Fluorómetro se realizó usando los reactivos Qubit dsDNA HS Standart #1 y Qubit dsDNA HS

Standart #2, proveídos por el kit de cuantificación. Se preparó un tubo para cada standart conteniendo 190 μ L de Solución de trabajo y 10 μ L del standart. Seguidamente se leyeron los tubos preparados para la calibración del equipo y se continuo con la lectura de las tubos-muestra. El equipo se estandarizó cada vez que se realizaba una nueva lectura, esto es, cada 10 o 15 tubos-muestra.

Los tubos-muestra se prepararon para la lectura colocando 199 μ L de Solución de trabajo más 1 μ L de muestra de ADN. Preparados, se procedió a la lectura en el Fluorómetro cambiando el stock leído (en las opciones del equipo) a 1 μ L por muestra y obteniendo la cuantificación en μ g/mL o ng/ μ L.

6.9.2.2 NanoDrop.

La cuantificación mediante Espectrofotómetro se realizó en el equipo NanoDrop 2000c (THERMO SCIENTIFIC). Este equipo usa tecnología de fibra óptica para captar la cantidad de luz lanzada por una lámpara de xenón y que atraviesa la muestra de ADN para poder cuantificarla. Sus mínimos y máximos de lectura para ácidos nucleicos son 2ng/ μ L y \leq 15000ng/ μ L respectivamente.

El equipo se estandarizó cada vez que se utilizó. La estandarización consistió en la lectura de 2 μ L Buffer de elución (kit GeneJET Genomic DNA - THERMO SCIENTIFIC utilizado para la extracción) como Blanco. Seguidamente se limpiaron los pedestales con Papel-lente o Tissue y se realizó una lectura de 1 μ L de Agua de grado molecular libre de nucleasas para verificar el funcionamiento.

La cuantificación de las muestras se realizó colocando 1 μ L de la muestra de ADN en el pedestal, cuidando que se forme la gota condicionada para la lectura y no la plana sin tensión superficial. Se tomaron los datos de cuantificación en μ g/mL o ng/ μ L, además del ratio y graficas 260/280 para verificar la calidad del ADN de la muestra.

6.9.3 Cebadores.

Se diseñaron dos cebadores (Invitrogen Catalog No.10336022) pertenecientes al grupo de genes constitutivos: urea, del gen de Ureasa y hspA del gen codificante de la proteína de shock térmico.

6.9.4 Control positivo.

Se estudiaron de 3 candidatos para ser utilizados como Control positivo en nuestros experimentos: Cepa *H. pylori* (5.9×10^8 uF/mL) (Universidad Cayetano Heredia); Standart Real-Time PCR detection kit for *H. pylori* (GENESIG-PRIMERDESIGN); y ADNg de *H. pylori* (ATCC 706557). La Cepa *H. pylori* (5.9×10^8 uF/mL) proporcionada a modo de donación por la Universidad Cayetano Heredia, requirió una purificación de ADN, la cual se realizó utilizando el kit comercial GeneJET Genomic DNA (THERMO SCIENTIFIC, Lithuania (EU)) y siguiendo el protocolo especial de fábrica para purificación de ADN en bacterias gram negativas. La cuantificación de esta purificación se realizó en el fluorómetro Qubit (v2.0 Invitrogen by Life Technologies) obteniendo una lectura de 0.99ng/μL. Por otro lado, el Control Standart Real-Time PCR detection kit for *H. pylori* de GENESIG-PRIMERDESIGN, requirió una preparación por diluciones que resultaron en cuantificaciones en un rango de 0.65 a 1.44ng/ μL.

Finalmente, el Control ADNg *H. pylori* de ATCC (706557) dio cuantificaciones de 30.8ng/μL en el fluorómetro Qubit v2.0. Siendo este último el que dio mejores cuantificaciones y señales de amplificación en la PCR Tiempo Real, por lo que se utilizó para realizar la estandarización de los cebadores.

6.9.5 Estandarización de los cebadores mediante PCR en Tiempo Real.

Para garantizar la funcionabilidad de los cebadores se realizaron pruebas de estandarización usando ADNg *H. pylori* de ATCC (706557).

Cada cebador se alicuotó en tubos de 0.2 a las concentraciones de 10μM y volúmenes de 200μL. Las alícuotas llevaron los siguientes volúmenes de

cada cebador: gen urea, ureA-R 7.8µL y urea-F 2.4µL; y gen hspA, hspA-R 8.1µL y hspA-F 10.4µL.

Las reacciones en PCR Tiempo Real se realizaron en la maquina Real time PCR LightCycler® 96 Instrument (ROCHE®) usando 10µL de la mezcla comercial FastStart Essential DNA Green Master Mix 2X de Roche®, Agua libre de nucleasas, 1µL de cada cebador (Sentido y Antisentido en concentraciones de 10µM) y un molde de 50ng del Control positivo ADNg *H. pylori* de ATCC (706557). El volumen final de cada reacción fue de 20µL. En cada reacción de PCR se adicionó un control negativo que no incluirá molde de ADN.

El software de la Real time PCR se programó para realizar una gradiente de 48°C hasta 61°C. De esta manera se obtuvieron las temperaturas óptimas de trabajo para cada cebador.

6.9.6 Obtención de curvas estándar por cebador.

La sensibilidad del Control positivo ADNg *H. pylori* de ATCC (706557) y la señal de amplificación de los cebadores se evaluó mediante el análisis de curvas estándar para cada uno de ellos.

Se realizaron 20 diluciones sucesivas del Control Positivo partiendo de un stock de 50ng de molde de DNA. Se prepararon reacciones con 10µL FastStart Essential DNA Green Master Mix 2X de Roche®, Agua libre de nucleasas, 0.8µL de cada cebador (Sentido y Antisentido en concentraciones de 10µM) y el molde de ADN de cada dilución.

Las reacciones se llevaron a cabo en la maquina Real time PCR LightCycler® 96 Instrument (ROCHE®) a las temperaturas correspondientes para cada cebador (uno por vez) a partir de un programa standart en placa. Se realizó una repetición para cada reacción por cebador.

Los datos obtenidos en estas reacciones en el PCR tiempo real se organizaron en una hoja de cálculo de Excel 2010 (Microsoft Office Professional Plus 2010) obteniendo lo valores logarítmicos de la

concentración de las 20 diluciones del Control positivo y los valores promedios de los Ciclos de cuantificación (Cq). Estos datos permitieron la construcción de las curvas estándar para cada cebador.

6.9.7 Detección de *H. pylori* mediante PCR a tiempo real

PCR a tiempo real (qPCR) mediante el uso de SYBRGreen. La detección de *H. pylori* se realizó por PCR en tiempo real mediante el empleo de cebadores específicos. Se utilizó la mezcla comercial optimizada FastStart Essential DNA Green Master Mix 2x (Roche). Para las reacciones, se partió de una concentración de 100ng/μL de DNA, cada mezcla de reacción contuvo: 1X FastStart Essential DNA Green Master, 400mM del cebador sentido, 400nM del cebador antisentido, 2μL de dilución correspondiente de DNA y agua libre de nucleasas hasta completar un volumen final de 20μL. Las reacciones fueron realizadas con el equipo LightCycler 96 System (Roche). La detección de la señal se realizará al finalizar el paso de elongación de la reacción.

Cada cebador fue estandarizado en presencia de controles positivos. Se generaron curvas patrón de cada gen y de este modo cada muestra fue cuantificada. En todas las reacciones fue añadido un gen de referencia como control interno del tejido.

6.10 ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

El resultado obtenido se incorporó a una segunda base de datos, donde se relacionó con las variables recogidas de cada paciente. Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático Stata 13. El análisis de los datos incluyó: (a) descripción de la distribución y frecuencia de cada una de las variables; (b) Estudio de la asociación de variables cualitativas dicotómicas mediante el test Chi-Cuadrado o exacta de Fisher; (c) La comparación de las medias se realizó mediante el test t-student, previa comparación de supuestos; (e) Toda evaluación estadística se realizó a un nivel de significación de 5% o nivel de confiabilidad de 95%.

VII. RESULTADOS

Entre los años 2015 y 2016 se tomaron las muestras de cirugía y biopsia de 200 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico que acudieron al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para realizarse biopsia o cirugía en el Departamento de Abdomen y que cumplieran con todos los criterios de inclusión para el estudio. De los 200 casos se excluyeron 17 casos porque la muestra fue insuficiente para la determinación de ureA y hspA mediante PCR en el tejido. Finalmente se pudo obtener datos concluyentes para *H. pylori* de 183 casos.

Tabla N° 3 Muestras obtenidas de tejido tumoral obtenidas entre 2015 – 2016 en INEN

Casos n=200	Recuento	Casos descartados	n final = 183
Piezas	183	0	
Biopsias	17	17	

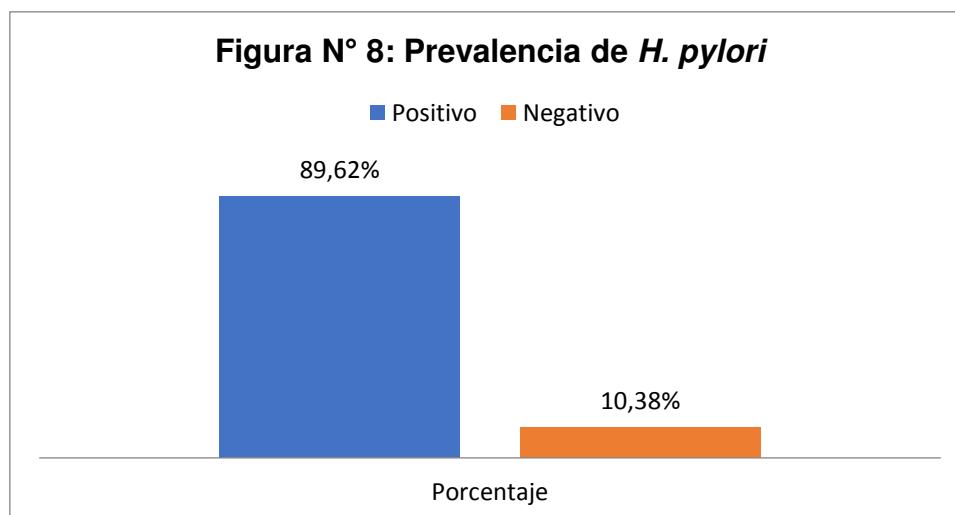
7.1 PREVALENCIA DE *H. pylori*

La tabla N° 4 muestra que para la población de estudio los casos positivos para *H. pylori* representa el 89.62% (164 casos) y los casos negativos 10.38% (19 casos).

Tabla N° 4. Prevalencia de *H. pylori* en población de estudio

<i>H. pylori</i>	%	N° de casos
Positivo	89.62	164
Negativo	10.38	19

Figura N° 8: Prevalencia de *H. pylori*



7.2 GÉNERO

La tabla N° 5 muestra que del total de los casos estudiados (n=183), el género femenino representó el 48.1 % (88 casos) y el género masculino representó el 51.9 % (95 casos). De los 164 casos positivos para *H. pylori*, el 47.6 % (78 casos) corresponden mujeres y el 52.4 % (86 casos) a hombres. Se obtuvo un $p=0.675$ que indica que la relación entre géneros y presencia de *H. pylori* no representan una diferencia estadísticamente positiva. La presencia de *H. pylori* se distribuye de la misma manera en ambos géneros.

Tabla N° 5. Distribución de pacientes *H. pylori* positivo en ambos géneros

Género	H. pylori						p
	Total		Negativo		Positivo		
	n	%	n	%	n	%	
Femenino	88	48.1	10	52.6	78	47.6	0.675
Masculin	95	51.9	9	47.4	86	52.4	

7.3 EDAD

De los casos estudiados el promedio de edad es 64.3 años, siendo la mínima 28 y la máxima 90, con una mediana de 66. El promedio en varones es de 62.7 años, siendo la mínima de 28 años y máxima de 88 años y el promedio en mujeres es de 65.9 siendo la mínima de 30 años y máxima de 90 años. (Tabla N° 6).

Tabla N° 6. Relación de edad y género del total de casos estudiados

Edad	Recuento	Género	
		Femenino	Masculino
		88	95
	%	48.1	51.9
	Media	62.70	65.85
	Mediana	64.00	67.00
	Mínimo	30.00	28.00
	Máximo	90.00	88.00
	Mediana global	66.00	
	Promedio global	64.3	

Se consideró un punto de corte de 66 años, el primer grupo (<66 años) representa el 48.1 % (88 casos) y el segundo grupo (\geq 66 años) 51.9 % (95 casos). De total de casos positivos para *H. pylori* ambos grupos etáreos presentan un 50 % cada uno (82 casos). Al relacionar las variables de edad y presencia de *H. pylori* se obtuvo un $p = 0.13$ lo que nos indica que no existe una relación estadísticamente significativa. La presencia de *H. pylori* se distribuye de la misma manera en ambos grupos etáreos. (Tabla N° 7).

Tabla N° 7. Distribución de pacientes por edad según el punto de corte y su relación con *H. pylori*.

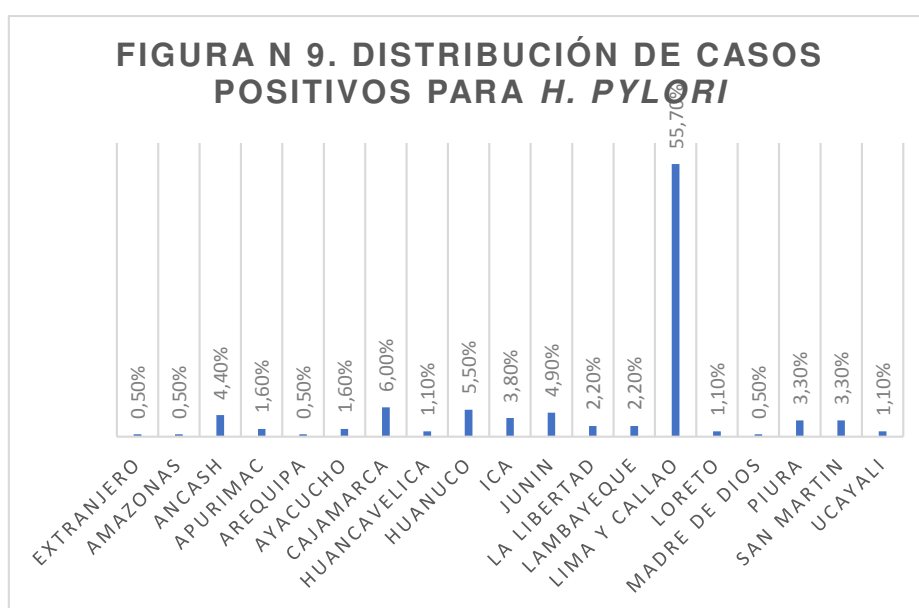
		Total		<i>H. pylori</i>				p
				Negativo		Positivo		
		n	%	n	%	n	%	
Edad (agrupada)	<66	88	48.1	6	31.6	82	50	0.13
	>=66	95	51.9	13	68.4	82	50	

7.4 LUGAR DE PROCEDENCIA

Dentro de los casos evaluados en el estudio se encontró que el 55.5 % (102 casos) provenían de Lima (Metropolitana y provincias) y Callao, el resto representa 44.5 % (81 casos). Dentro de los casos que no provenían de Lima, se encuentran casos de Amazonas, Ancash, Apurímac, Arequipa, Ayacucho, Cajamarca, Huancavelica, Huánuco, Ica, Junín, La Libertad, Lambayeque, Loreto, Madre de Dios, Piura, San Marín, Ucayali y el extranjero. La distribución de los casos por departamentos se puede observar en la Tabla N° 8 y Figura N° 8. La relación entre lugar de procedencia y presencia de *H. pylori* no representa una relación estadísticamente significativa ($p=0.85$).

Tabla N° 8. Distribución de casos estudiados por lugar de procedencia y su relación con *H. pylori*

Lugar Procedencia	H. pylori						p
	Total		Negativo		Positivo		
	n	%	n	%	n	%	
Extranjero	1	.5	0	.0	1	.6	0.847
Amazonas	1	.5	0	.0	1	.6	
Ancash	8	4.4	0	.0	8	4.9	
Apurímac	3	1.6	0	.0	3	1.8	
Arequipa	1	0.5	0	.0	1	.6	
Ayacucho	3	1.6	1	5.3	2	1.2	
Cajamarca	11	6.0	0	.0	11	6.7	
Huancavelica	2	1.1	0	.0	2	1.2	
Huánuco	10	5.5	3	15.8	7	4.3	
Ica	7	3.8	1	5.3	6	3.7	
Junín	9	4.9	1	5.3	8	4.9	
La Libertad	4	2.2	1	5.3	3	1.8	
Lambayeque	4	2.2	0	.0	4	2.4	
Lima y Callao	102	55.7	11	57.9	91	55.5	
Loreto	2	1.1	0	.0	2	1.2	
Madre de Dios	1	.5	0	.0	1	.6	
Piura	6	3.3	1	5.	5	3.	
San Martin	6	3.3	0	.0	6	3.	
Ucayali	2	1.	0	.0	2	1.2	



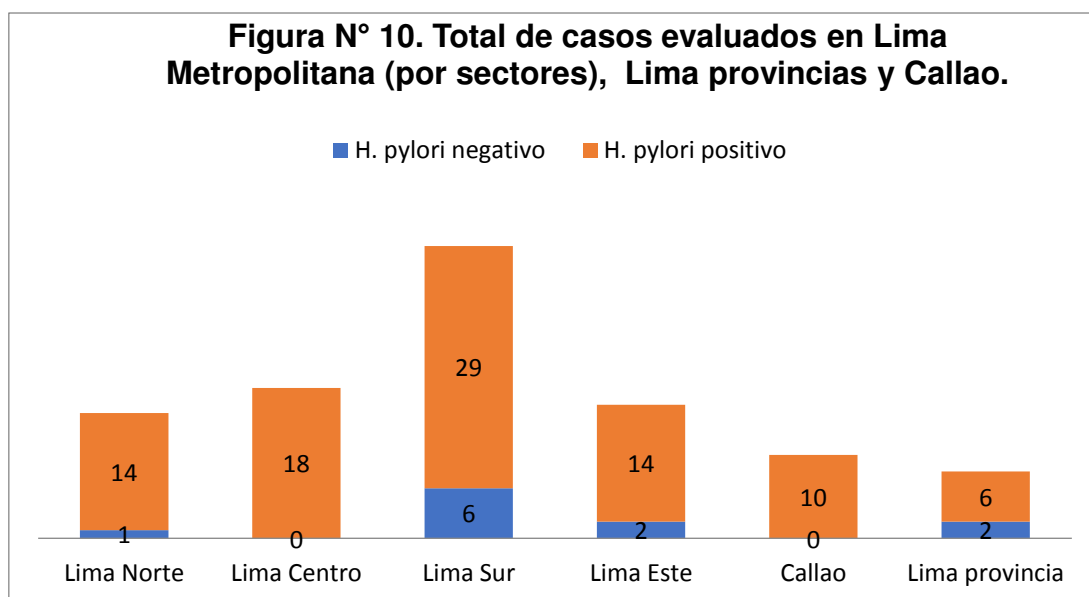
Debido a que el 55.7 % (102 casos) de casos provenientes de Lima (Lima Metropolitana, Lima provincias y Callao) se hizo un análisis para Lima Metropolitana por sectores y Callao del que provinieron estos pacientes, se dividió en Lima norte, Lima centro, Lima sur, Lima este y Callao con 16.5 % (14 casos), 21.2 % (18 casos), 34.1 % (29 casos), 16.5 % (14 casos) y 11.8 % (10 casos) respectivamente para casos positivos de *H. pylori* (Tabla N° 9). La relación entre estas variables no tuvo una relación estadísticamente significativa ($p=0.232$).

Tabla N° 9. Distribución de casos estudiados por sectores de Lima y Callao y su relación con <i>H. pylori</i>							
Sector Lima	<i>H. pylori</i>						p
	Total		Negativo		Positivo		
	n	%	n	%	n	%	
Lima norte	15	14.7	1	9.1	14	15.4	0.232
Lima centro	18	17.6	0	.0	18	19.8	
Lima sur	35	34.3	6	54.5	29	31.9	
Lima este	16	15.7	2	18.2	14	15.4	
Callao	10	9.8	0	.0	10	11.0	
Lima provinci a	8	7.8	2	18.2	6	6.6	

En la tabla N° 10 se realizó un análisis de los casos por distritos de Lima Metropolitana, Callao y Lima provincias especificando cada caso de cada distrito de Lima Metropolitana y su relación con *H. pylori*. Estas dos variables no representan una relación estadísticamente significativa ($p=0.31$).

Tabla N° 10. Distribución de casos por Distrito de Lima Metropolitana, Callao y Lima provincias, y su relación con *H. Pylori*

Distrito Lima	H. Pylori						p
	Total		Negativo		Positivo		
	n	%	n	%	N	%	
Cercado	3	2.9	0	.0	3	3.3	0.31
Ate	2	2.0	0	.0	2	2.2	
Comas	3	2.9	0	.0	3	3.3	
Chaclacayo	2	2.0	1	9.1	1	1.1	
Chorrillos	3	2.9	0	.0	3	3.3	
El Agustino	5	4.9	0	.0	5	5.5	
La Molina	1	1.0	1	9.1	0	.0	
La Victoria	2	2.0	0	.0	2	2.2	
Lurigancho	2	2.0	0	.0	2	2.2	
Lurín	3	2.9	1	9.1	2	2.2	
Miraflores	1	1.0	0	.0	1	1.1	
Pachacamac	3	2.9	0	.0	3	3.3	
Pueblo Libre	1	1.0	0	.0	1	1.1	
Puente Piedra	5	4.9	0	.0	5	5.5	
Rímac	3	2.9	0	.0	3	3.3	
San Isidro	2	2.0	0	.0	2	2.2	
Independencia	2	2.0	0	.0	2	2.2	
San Juan de Miraflores	4	3.9	1	9.1	3	3.3	
San Martín de Porres	3	2.9	0	.0	3	3.3	
San Miguel	1	1.0	0	.0	1	1.1	
Santiago de Surco	3	2.9	0	.0	3	3.3	
Villa María del Triunfo	4	3.9	0	.0	4	4.4	
San Juan de Lurigancho	13	12.7	2	18.2	11	12.1	
Los Olivos	2	2.0	1	9.1	1	1.1	
San Borja	2	2.0	0	.0	2	2.2	
Villa el Salvador	5	4.9	2	18.2	3	3.3	
Santa Anita	4	3.9	0	.0	4	4.4	
Callao	10	9.8	0	.0	10	11.0	
Lima provincias	8	7.8	2	18.2	6	6.6	



7.5 TIPO DE AGUA DE CONSUMO

Para evaluar el tipo de agua de consumo de cada caso se tomó en cuenta agua embotellada, agua hervida, agua doméstica con filtro, agua doméstica sin filtro y agua cruda con 5.9 %, 78.4 %, 7.2 %, 5.2 % y 3.3 % respectivamente. La relación entre el consumo de agua y presencia de *H. pylori* no representa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.51$) (Tabla N° 11).

Tabla N° 11. Distribución de casos por tipo de agua de consumo y su relación con *H. pylori*.

Agua consumo	H. pylori						p
	Total		Negativo		Positivo		
	n	%	n	%	n	%	
Embotellada	9	5.3	0	.0	9	5.9	0.51
Hervida	131	77.5	11	68.8	120	78.4	
Domestica c/filtro	13	7.7	2	12.5	11	7.2	
Domestica s/filtro	10	5.9	2	12.5	8	5.2	
Cruda	6	3.6	1	6.3	5	3.3	

7.6 TIEMPO DE PERMANENCIA EN EL LUGAR DE PROCEDENCIA

Para evaluar el tiempo de permanencia en el lugar de domicilio de los casos se tomó en cuenta tres rangos de tiempo: <5 años, 5-10 años y >10 años. Dentro

de los cuales se encontró que el 7.1 % (12 casos) ha vivido menos 5 años en su lugar de domicilio, el 5.3 % (9 casos) ha vivido entre 5 y 10 años y el 87.6 % (148 casos) ha vivido por más de 10 años en su lugar de domicilio. La relación entre lugar de procedencia y presencia de *H. pylori* no representan una relación estadísticamente significativa ($p=0.25$) (Tabla N° 12).

Tabla N° 12. Tiempo de permanencia relacionado a <i>H. pylori</i>							
Tiempo de permanencia	<i>H. pylori</i>						p
	Total		Negativo		Positivo		
	n	%	n	%	n	%	
<5 años	12	7.1	2	12.5	10	6.5	0.25
5-10 años	9	5.3	2	12.5	7	4.6	
>10 años	148	87.6	12	75.0	136	88.9	

7.7 ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES GÁSTRICAS RELACIONADO A *H. pylori*

En la tabla N° 13 podemos observar el total de casos y la distribución de pacientes relacionados a la presencia de *H. pylori*. En la encuesta tomamos en cuenta ningún antecedente, gastritis, úlcera y problemas gástricos permanentes (PGP). Teniendo que dentro de los casos *H. pylori* positivo sin ningún antecedente previo de enfermedad gástrica un 50.3 % (77 casos), seguido de gastritis con 31.4 % (48 casos), úlcera 8.5% (13 casos), PGP 8.5 % (13 casos) y otros 1.3 % (2 casos). Esta variable asociada a la presencia de *H. pylori* no represento una relación estadísticamente significativa ($p=0.663$).

Tabla N° 13. Antecedentes de enfermedades gástricas relacionadas a <i>H. pylori</i>							
Antecedentes gástricos	<i>H. pylori</i>						p
	Total		Negativo		Positivo		
	n	%	n	%	N	%	
Ninguno	84	49.7	7	43.8	77	50.3	0.663
Gastritis	52	30.8	4	25.0	48	31.4	
Úlcera	16	9.5	3	18.8	13	8.5	
PGP	15	8.9	2	12.5	13	8.5	
Otros	2	1.2	0	.0	2	1.3	

7.8 VARIABLES PATOLÓGICAS

Dentro de estas variables consideramos el grado histológico (1, 2, 3, indiferenciado), el lugar exacto del tumor (antro, cuerpo, fondo, otros), estadio clínico (I, II, III y IV), Borman (I, II, III, IV, V) y clasificación histológica según WHO (carcinoma intraepitelial, Adenocarcinoma, Adenocarcinoma mixto, Adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma cohesivo, adenocarcinoma tubular, carcinoma estromalinfoide, carcinoma indiferenciado, tumor neuroendocrino, sarcoma mieloide, tumor GIST). En la tabla N° 14 se observa en recuento y el valor de p para cada variable.

Tabla N° 14. Variables patológicas relacionadas a *H. pylori*

		<i>H. pylori</i>						P
		Total		Negativo		Positivo		
		n	%	n	%	n	%	
Grado histológico	G1	27	18.6	3	20.0	24	18.5	0.418
	G2	44	30.3	7	46.7	37	28.5	
	G3	66	45.5	4	26.7	62	47.7	
	Indiferenciado	8	5.5	1	6.7	7	5.4	
Lugar exacto	Antro	127	69.4	10	52.6	117	71.3	0.103
	Cuerpo gástrico	44	24.0	6	31.6	38	23.2	
	Fondo	5	2.7	2	10.5	3	1.8	
	Otros	7	3.8	1	5.3	6	3.7	
Estadío clínico	0	1	.6	0	.0	1	.6	0.311
	I	28	15.9	5	27.8	23	14.6	
	II	23	13.1	0	.0	23	14.6	
	III	36	20.5	3	16.7	33	20.9	
	IV	88	50.0	10	55.6	78	49.4	
Bormann	I	15	8.5	3	17.6	12	7.5	0.427
	II	25	14.2	2	11.8	23	14.5	
	III	102	58.0	11	64.7	91	57.2	
	IV	32	18.2	1	5.9	31	19.5	
	V	2	1.1	0	.0	2	1.3	
Subtipo histológico WHO	Carcinoma Intraepitelial	1	.5	0	.0	1	.6	0.332
	Adenocarcinoma	1	.5	0	.0	1	.6	
	Adenocarcinoma mixto	29	15.8	3	15.8	26	15.9	
	Adenocarcinoma mucinoso	7	3.8	1	5.3	6	3.7	
	Adenocarcinoma cohesivo	62	33.9	4	21.1	58	35.4	
	Adenocarcinoma tubular	76	41.5	10	52.6	66	40.2	
	Carcinoma estromalinfoide	2	1.1	0	.0	2	1.2	
	Carcinoma indiferenciado	1	.5	0	.0	1	.6	
	Tumor neuroendocrino	2	1.1	0	.0	2	1.2	
	Sarcoma Mieloide	1	.5	0	.0	1	.6	
	Tumor GIST	1	.5	1	5.3	0	.0	

7.9 TIPO DE CIRUGÍA ASOCIADO A *H. pylori*

En la Tabla N° 15 podemos observar la distribución total de los casos estudiados y sus porcentajes respecto a la presencia o ausencia de *H. pylori*. Del total de casos el 61 % (100 casos) de casos positivos para *H. pylori* se realizaron una gastrectomía subtotal distal, seguido de la gastrectomía total con 28.7 % (47 casos) y por último la gastrectomía subtotal y total radical tuvieron porcentajes de 4.9 y 5.5 %. La asociación de estas dos variables no representó una relación estadísticamente significativa ($p=0.63$).

Tabla N° 15. Tipo de cirugía relacionada a *H. pylori*

Tipo cirugía	H. pylori						p
	Total		Negativo		Positivo		
	n	%	n	%	n	%	
Gastrectomía subtotal	8	4.4	0	.0	8	4.9	0.63
Gastrectomía subtotal distal	111	60.7	11	57.9	100	61.0	
Gastrectomía total	53	29.0	6	31.6	47	28.7	
Gastrectomía total radical	11	6.0	2	10.5	9	5.5	

VIII. DISCUSIÓN

En el presente estudio se busca encontrar la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico sometidos a cirugía entre el periodo del 2015-0216 en el INEN. También se analizan algunas características epidemiológicas y patológicas, y su relación con la presencia de *H. pylori*, en una población de 183 pacientes.

La prevalencia encontrada en la población de estudio fue de 89.62 % como se puede observar en la Tabla N 4. En la actualidad existen varios estudios en diferentes poblaciones que demuestran la relación entre la presencia de *H. pylori* y cáncer gástrico (6,11,20), La prevalencia hallada en este estudio confirmaría dicha relación entre la presencia de *H. pylori* y desarrollo de cáncer gástrico ya que la prevalencia de *H. pylori* como agente carcinogénico varía entre el 73 y 80 % conforme a estudios hechos en Japón, Colombia, Unión Europea, etc. (6,20,76,91–93). Esta alta prevalencia hallada en pacientes con cáncer gástrico se podría deber a múltiples factores, como nivel socio económico, tipo de agua de consumo de los habitantes (94) y de manera menos clara, con factores genéticos, raciales y culturales (95,96). Garretis (2006) habla acerca de un aumento de la resistencia bacteriana que promueve la reinfección y difícil erradicación de la bacteria (56). Una alta prevalencia de *H. pylori* en pacientes con cáncer gástrico representa un signo de alarma para el impacto contra la incidencia de cáncer gástrico.

Respecto a la variable género de los casos estudiados, la prevalencia de *H. pylori* para hombres y mujeres fue 52.4 % y 47.6 %, respectivamente (Tabla N 5), no representó una relación estadísticamente significativa similar a varios estudios de *H. pylori* relacionado al desarrollo de adenocarcinoma gástrico. (6,11,20). Por otro lado, hay estudios que concluyen que los hombres tienen más riesgo de contraer la infección bacteriana, que se puede deber a varios factores aun no descritos con exactitud (97).

El promedio de la edad de los casos de estudio fue 64.3 años. Se utilizó un punto de corte de 66 años para agrupar en dos grupos etáreos (>66 y =<66 años) los

casos evaluados y no se encontró que las variables edad y presencia de *H. pylori* estuvieran asociadas según lo reportado en la tabla N 7, lo que no concuerda con el patrón identificado en muchos estudios en donde a mayor edad, mayor prevalencia de infección (98–100) y si con otras investigaciones en Europa que no encuentran esta relación (101).

Entre los factores estudiados también se tuvo en cuenta el lugar de procedencia de los casos de estudio (Tabla N 8). Se obtuvo que un 55.7 % del total de la población provenía de Lima (Metropolitana y provincias) y Callao, ciudad en donde se concentra la mayor cantidad de población en el Perú desde hace unos 40 años (102). El resto de casos que provenían del resto del Perú representaron el 44.3 % y esto se debe a que a pesar de que en Lima la población tiene mayores servicios de salud, la descentralización a lo largo de los años ha hecho que al Instituto lleguen casos derivados de provincias que son de gravedad. Del total de casos estudiados, los casos *H. pylori* positivos provenientes de esta zona representan el 57.9 %. A pesar de no encontrar relación estadísticamente significativa entre la presencia de *H. pylori* y el lugar de procedencia encontramos que los valores hallados representan un riesgo importante para el desarrollo de enfermedades gástricas. Entre las regiones con más casos *H. pylori* positivo se encuentran Ancash (4.9%), Cajamarca (6.7 %), Huánuco (4.3 %), Ica (3.7 %), Junín (4.9 %), San Martín (3.7 %) regiones muy variables entre sí en cuanto a características demográficas (65). Estudios sobre prevalencia de *H. pylori* nos dice que la infección por *H. pylori* estaría disminuyendo desde la década de los 80 ya que la población de nivel socioeconómico alto en el Perú ya que se estaría adquiriendo las características de las poblaciones de países desarrollados. Este hecho está ligado a un mayor acceso por parte de este grupo al agua potable, cuyo proceso de cloración ha sido mejorado en las últimas décadas (6,103–105). Sin embargo, las tasas de incidencia de cáncer gástrico aumentan año tras año y aun observamos altas prevalencias de *H. pylori* en casos de cáncer gástrico. Debido a que el 57.9% de casos positivos para *H. pylori* provenían de Lima (Metropolitana y provincias) y el Callao se hizo un análisis de Lima Metropolitana por sectores (Lima sur, Lima centro, Lima este, Lima norte), Lima provincias y Callao que podemos observar en la tabla N 9 que muestra que la mayor cantidad de casos *H. pylori* positivo se encuentran en Lima sur (31.9%) que comprende

los distritos de Chorrillos, Lurín, Pachacamac, San Juan de Miraflores, Villa María del Triunfo y Villa el Salvador, distritos con la menor cobertura de agua potable y servicios de alcantarillado (106) lo que nos podría indicar que el nivel socioeconómico tiene cierto impacto en la presencia de *H. pylori*, a pesar de que la relación no sea estadísticamente significativa. El siguiente sector con mayor número de casos positivos para *H. pylori* es Lima Centro con un 19.8% del total, la situación en este sector es muy diferente en cuanto a cobertura de agua y demás servicios básicos este hallazgo podría deberse a otros factores de riesgo para contraer la bacteria como una mala manipulación de alimentos, estado nutricional (107,108) de la misma manera que Lima norte (15.4%), Lima este (15.4%) y Callao (11%). Para el caso de Lima provincias el porcentaje es menor debido a que los pacientes de la misma manera que en provincia, solo los pacientes con casos urgentes vienen a tratarse en el Instituto ya que la mayoría se puede tratar en su Centro de Salud de origen.

Paralelamente se hizo un análisis de los casos por distrito relacionado a *H. pylori* (Tabla N 10) que no demostró una diferencia estadísticamente significativa pero podemos recoger los datos de los distritos con mayor cantidad de casos *H. pylori* positivo, como es el caso de San Juan de Lurigancho, El Agustino, Villa El Salvador y Puente piedra, distritos con menor cobertura de agua, mayor índice de pobreza y hacinamiento (66) lo que aumenta la probabilidad de contraer una infección a *H. pylori* (103–106).

Para el tipo de agua de consumo tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa (Tabla N 11). Se observó que el 78.4% de casos consume agua hervida lo que podría ser, a futuro, una fortaleza para la erradicación de *H. pylori* (109). Sin embargo hay estudios en Costa Rica, Estados Unidos, y Medio Oriente que consideran al agua como reservorio de la bacteria (94).

También se tomó en cuenta el tiempo de permanencia relacionado a la presencia de *H. pylori* que no mostró una relación estadísticamente significativa (Tabla N 12). Del total de casos el 88.9% de las personas había vivido en su lugar de procedencia más de 10 años. Diversos estudios aseguran que la infección por

H. pylori se da en la niñez y que tras una cascada de procesos inflamatorios podría causar cáncer gástrico 68 por eso es importante realizar más estudios para identificar cuando es que una persona se infecta con la bacteria evaluando las características de su ambiente externo.

Para los antecedentes de enfermedades gástricas no se encontró una relación estadísticamente significativa (Tabla N 13). Sin embargo, cabe mencionar que el 50 % de los casos no presentó ninguna enfermedad previa al cáncer esto podría explicarse con la variabilidad individual de cada uno a nivel genético, la presencia de *H. pylori* pero con una adecuada respuesta inmune, la virulencia de *H. pylori* (expresión de genes CagA o VacA) (99–101,103), etc. Los demás casos se vieron en menor proporción con gastritis, ulcera y problemas gástricos permanentes con 31.4%, 8.85% y 8.5% respectivamente. En variados artículos de investigación demuestran que hay una estrecha relación entre la bacteria y estas enfermedades gástricas que a la vez podrían ser precursoras de enfermedades malignas (110,111).

Las variables patológicas no representaron una significancia estadística (Tabla N 14) contrario a lo que mencionan algunos estudios que relacionan a ciertos subtipos histológicos con la infección de *H. pylori* (71,73,108,109).

Este estudio nos da una cantidad real de lo que representa la infección de *H. pylori* en casos de cáncer gástrico y debido a la alta prevalencia muestra que es un factor de riesgo importante a tomar en cuenta para las medidas profilácticas del cáncer gástrico.

IX. CONCLUSIONES

9.1 La prevalencia de infección por *H. pylori* que se encontró en el estudio (89.62%) representa una cantidad alarmante y muy por encima del promedio de diferentes poblaciones en el mundo. Lo que nos indica que existe una fuerte relación con el cáncer gástrico en la población peruana y es necesario tener medidas para erradicar esta bacteria y disminuir el riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

9.2 Las variables epidemiológicas (edad, género, lugar de procedencia, tiempo de permanencia, tipo de agua de consumo) no tuvieron una relación estadísticamente significativa.

9.3 La asociación entre variables patológicas (grado histológico, lugar exacto del tumor, estadio clínico, Borman, subtipo histológico) y el tipo de cirugía no representaron una relación estadísticamente significativa.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* marzo de 2008;103(3):510-4.
2. Globocan 2012 - Home [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. Shah MA, Kelsen DP. Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J Natl Compr Canc Netw.* abril de 2010;8(4):437-47.
4. WHO | World Health Organization [Internet]. WHO. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/events.pdf>
5. Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología. Lima-Perú Análisis de la situación del cáncer en el Perú, noviembre del 2013.
6. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet.* 29 de mayo de 1993;341(8857):1359-62.
7. Lee HE, Chae SW, Lee YJ, Kim MA, Lee HS, Lee BL, et al. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer. *Br J Cancer.* 18 de noviembre de 2008;99(10):1704-11.
8. IARC Monographs- Monographs available in PDF format [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/index.php>
9. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg.* 2006;95(4):218-24.
10. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev.* julio de 2006;19(3):449-90.

11. Hsu P-I, Lai K-H, Hsu P-N, Lo G-H, Yu H-C, Chen W-C, et al. *Helicobacter pylori* Infection and the Risk of Gastric Malignancy. *Am J Gastroenterol*. abril de 2007;102(4):725-30.
12. Goh K-L, Cheah P-L, Md N, Quek K-F, Parasakthi N. Ethnicity and *H. pylori* as risk factors for gastric cancer in Malaysia: A prospective case control study. *Am J Gastroenterol*. enero de 2007;102(1):40-5.
13. Fennerty MB. *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med*. 11 de abril de 1994;154(7):721-7.
14. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA*. 6 de julio de 1994;272(1):65-9.
15. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschl AM, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. *The Lancet*. 3 de julio de 1999;354(9172):30-3.
16. Vinette KMB, Gibney KM, Proujansky R, Fawcett PT. Comparison of PCR and clinical laboratory tests for diagnosing *H. pylori* infection in pediatric patients. *BMC Microbiol*. 27 de enero de 2004;4:5.
17. Monteiro L, Gras N, Vidal R, Cabrita J, Mégraud F. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human feces by PCR: DNA stability and removal of inhibitors. *J Microbiol Methods*. junio de 2001;45(2):89-94.
18. Clayton C, Kleanthous K, Tabaqchali S. Detection and identification of *Helicobacter pylori* by the polymerase chain reaction. *J Clin Pathol*. junio de 1991;44(6):515-6.
19. Dharne MS, Munot H, Pujari R, Kakrani AL, Patole MS, Shouche YS. *Helicobacter pylori* *cagA*, *vacA* and *iceA* genotypes in western Indian population of Maharashtra with varied gastroduodenal diseases. *Indian J Pathol Microbiol*. octubre de 2007;50(4):740-8.

20. Ramírez Ramos A, Sánchez Sánchez R. Helicobacter pylori y cáncer gástrico. Revista de Gastroenterología del Perú. julio de 2008;28(3):258-66.
21. Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. Evolving models of tumor origin and progression. Tumour Biol. agosto de 2012;33(4):911-7.
22. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell. 7 de enero de 2000;100(1):57-70.
23. Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. CA Cancer J Clin. octubre de 2011;61(5):327-59.
24. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell. 18 de octubre de 1996;87(2):159-70.
25. OMS | Cáncer [Internet]. WHO. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
26. A boost for tumor starvation - ProQuest [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://search.proquest.com/openview/5f8caf2d57b6a76fcc4d152a2d2decf8/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1256>
27. Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? Annu Rev Immunol. 2003;21:807-39.
28. Park CC, Bissell MJ, Barcellos-Hoff MH. The influence of the microenvironment on the malignant phenotype. Molecular Medicine Today. 1 de agosto de 2000;6(8):324-9.
29. Macenlle R. Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en la población general adulta de la provincia de Ourense y estudio de factores de riesgo asociados. [Tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad De Santiago De Compostela. Instituto De Investigación Y Análisis Alimentarios; 2007.

30. Blaser MJ, Berg DE. Helicobacter pylori genetic diversity and risk of human disease. J Clin Invest. 1 de abril de 2001;107(7):767-73.
31. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 19 de diciembre de 2002;420(6917):860-7.
32. Estadísticas del cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
33. Anatomía del estómago [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDEESTOMAGO/Paginas/Anatomia.aspx>
34. Floch MH. Capítulo 30 - Anatomía del estómago: Variaciones y relaciones. En: Netter Gastroenterología [Internet]. Barcelona: Elsevier España; 2006 [citado 6 de junio de 2018]. p. 106-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9788445815670500308>
35. López-Abente G. et al. «Situación del cáncer en España: incidencia.» Anales del sistema sanitario de Navarra. [Revista en línea]. 2004 [Consultado 15 de enero del 2017]; 27 (2). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v27n2/colaboracion.pdf>.
36. M.S,A,S Registro Central de Cancer. Direccion de oncología. Venezuela 1993.
37. Gérmenes infecciosos [Internet]. National Cancer Institute. [citado 6 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos>
38. Revista DIAGNOSTICO [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2003/enefeb03/23-37.html>

39. Hanssen H. Agentes infecciosos y cáncer. Universitas Médica [Internet]. 2006 [citado 6 de julio de 2018];47(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=231018678002>
40. Radiación [Internet]. National Cancer Institute. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/radiacion>
41. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJS, Morison WL, Sauder DN. Photoaging: Mechanisms and repair. Journal of the American Academy of Dermatology. 1 de julio de 2006;55(1):1-19.
42. Sordo C, Gutiérrez C. Cáncer de piel y radiación solar: experiencia peruana en la prevención y detección temprana del cáncer de piel y melanoma. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. enero de 2013;30(1):113-7.
43. Sustancias en el ambiente que causan cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/sustancias>
44. Pruebas de imagen diagnóstica [Internet]. Conexión Cancer. [citado 1 de junio de 2018]. Disponible en: <http://conexioncancer.es/pruebas/pruebas-de-imagen-diagnostica/>
45. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. JAMA. 24 de diciembre de 2003;290(24):3199-206.
46. Cáncer de estómago: Diagnóstico [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 1 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-est%C3%B3mago/diagn%C3%B3stico>

47. Agencia Valenciana de Salut. Ecoendoscopia digestiva alta diagnóstica [Internet]. Disponible en: <http://www2.san.gva.es/cas/ciud/docs/pdf/1403diagnostica.pdf>
48. Diagnóstico del cáncer de estómago [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeestomago/Paginas/diagnostico.aspx>
49. Romero HE, Siancas JN. Clasificación de los Adenocarcinomas de estómago. :14.
50. Clasificación de cáncer gástrico [Internet]. Biblioteca Médica. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.biblioteca-medica.com.ar/2012/09/clasificacion-de-cancer-gastrico.html>
51. Tratamiento del cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [citado 6 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento>
52. Tipos de tratamiento [Internet]. National Cancer Institute. [citado 6 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
53. Qué es la radioterapia | Cancer.Net [Internet]. [citado 6 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/radioterapia/qu%C3%A9-es-la-radioterapia>
54. Qué es la quimioterapia [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 6 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/qu%C3%A9-es-la-quimioterapia>
55. Tratamiento del cáncer de estómago [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-estomago/tratamiento.html>

56. Cáncer de estómago - Opciones de Tratamiento [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-est%C3%B3mago/opciones-de-tratamiento>
57. GOODWIN CS, ARMSTRONG JA, CHILVERS T, PETERS M, COLLINS MD, SLY L, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., Respectively. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1989;39(4):397-405.
58. Agudo Pena S. Estudio molecular de los factores de virulencia y de la resistencia a claritromicina en la infección por «*Helicobacter pylori*» [Internet]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010 [citado 6 de junio de 2018]. Disponible en: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3192520>
59. Levine SM, Lin EA, Emara W, Kang J, DiBenedetto M, Ando T, et al. Plastic cells and populations: DNA substrate characteristics in *Helicobacter pylori* transformation define a flexible but conservative system for genomic variation. *FASEB J*. noviembre de 2007;21(13):3458-67.
60. Suerbaum S, Josenhans C. *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. *Nat Rev Microbiol*. junio de 2007;5(6):441-52.
61. Arachchi HSJ, Kalra V, Lal B, Bhatia V, Baba CS, Chakravarthy S, et al. Prevalence of duodenal ulcer-promoting gene (dupA) of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in North Indian population. *Helicobacter*. diciembre de 2007;12(6):591-7.
62. Argent RH, Hale JL, El-Omar EM, Atherton JC. Differences in *Helicobacter pylori* CagA tyrosine phosphorylation motif patterns between western and East Asian strains, and influences on interleukin-8 secretion. *J Med Microbiol*. septiembre de 2008;57(Pt 9):1062-7.

63. Hatakeyama M, Higashi H. Helicobacter pylori CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. Cancer Sci. diciembre de 2005;96(12):835-43.
64. Pueyo AM, Huarte MP, Jiménez C. Epidemiología de la infección por Helicobacter pylori. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 1 de octubre de 2009;21(0):9-17.
65. Bejarano Castro M, Méndez Paz F. Interaction of factors associated to an ulcer-pelvic disease. Revista Colombiana de Gastroenterología. marzo de 2006;21(1):25-32.
66. Cheng H, Hu F, Zhang L, Yang G, Ma J, Hu J, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and identification of risk factors in rural and urban Beijing, China. Helicobacter. abril de 2009;14(2):128-33.
67. Azuma T, Konishi J, Tanaka Y, Hirai M, Ito S, Kato T, et al. Contribution of HLA-DQA gene to host's response against Helicobacter pylori. Lancet. 26 de febrero de 1994;343(8896):542-3.
68. Azuma T, Konishi J, Ito Y, Hirai M, Tanaka Y, Ito S, et al. Genetic differences between duodenal ulcer patients who were positive or negative for Helicobacter pylori. J Clin Gastroenterol. 1995;21 Suppl 1:S151-154.
69. Azuma T, Ito Y, Miyaji H, Dojyo M, Tanaka Y, Hirai M, et al. Immunogenetic analysis of the human leukocyte antigen DQA1 locus in patients with duodenal ulcer or chronic atrophic gastritis harbouring Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatol. agosto de 1995;7 Suppl 1:S71-73.
70. Wroblewski LE, Peek RM. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis: mechanisms. Gastroenterol Clin North Am. junio de 2013;42(2):285-98.
71. Everhart JE. RECENT DEVELOPMENTS IN THE EPIDEMIOLOGY OF HELICOBACTER PYLORI. Gastroenterology Clinics of North America. 1 de septiembre de 2000;29(3):559-78.
72. MEGRAUD, F. Epidemiology of Helicobacter pylori: some fundamental questions. In: Eur J Gastroenterol Hepatol. 1993, vol. 5, p. 60-63.

73. Bartnik W. Clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Pol Arch Med Wewn.* agosto de 2008;118(7-8):426-30.
74. Asaka M, Takeda H, Sugiyama T, Kato M. What role does *Helicobacter pylori* play in gastric cancer? *Gastroenterology.* diciembre de 1997;113(6 Suppl):S56-60.
75. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet.* 12 de julio de 1975;2(7924):58-60.
76. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ.* 1 de junio de 1991;302(6788):1302-5.
77. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 13 de septiembre de 2001;345(11):784-9.
78. Houghton J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology.* mayo de 2005;128(6):1567-78.
79. Singh K, Ghoshal UC. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer: an Asian enigma. *World J Gastroenterol.* 7 de marzo de 2006;12(9):1346-51.
80. Palli D, Saieva C, Luzzi I, Masala G, Topa S, Sera F, et al. Interleukin-1 gene polymorphisms and gastric cancer risk in a high-risk Italian population. *Am J Gastroenterol.* septiembre de 2005;100(9):1941-8.
81. De Reuse H, Labigne A, Mengin-Lecreulx D. The *Helicobacter pylori* ureC gene codes for a phosphoglucosamine mutase. *J Bacteriol.* junio de 1997;179(11):3488-93.

82. Ortiz JIM, Aldana AÁ, Ibarra JJS, Osorio MS, Arias BLA, Martínez LG, et al. Evaluación de diferentes pruebas para el diagnóstico de *H. pylori*. 13(23):16.
83. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. Genome Res. 10 de enero de 1996;6(10):986-94.
84. Polymerase chain reaction and molecular diagnostics [Internet]. [citado 6 de junio de 2018]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342009000300011
85. Revista AquaTIC nº15 (Noviembre 2001) [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.revistaaquatic.com/aquatic/html/art1501/basespcr.htm>
86. Vartanian RK, Leung JK, Davis JE, Kim YB, Owen DA. A novel Alcian yellow-toluidine blue (Leung) stain for *Helicobacter* species: comparison with standard stains, a cost-effectiveness analysis, and supplemental utilities. Mod Pathol. enero de 1998;11(1):72-8.
87. van Zwet AA, Thijs JC, Kooistra-Smid AM, Schirm J, Snijder JA. Sensitivity of culture compared with that of polymerase chain reaction for detection of *Helicobacter pylori* from antral biopsy samples. J Clin Microbiol. julio de 1993;31(7):1918-20.
88. Westblom TU, Phadnis S, Yang P, Czinn SJ. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by means of a polymerase chain reaction assay for gastric juice aspirates. Clin Infect Dis. marzo de 1993;16(3):367-71.
89. Métodos para la detección de la infección por *Helicobacter pylori* [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol48_1_09/med07109.htm
90. Ingrid Carboney. FUNDAMENTOS DE LA PCR [Internet]. Ciencias presentado en; 23:49:48 UTC [citado 6 de julio de 2018]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/icarboney/fundamentos-de-la-pcr>

91. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. Gastroenterology. septiembre de 1998;115(3):642-8.
92. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology. diciembre de 2003;125(6):1636-44.
93. Helicobacter Pylori Infection and Gastric Carcinoma Among Japanese Americans in Hawaii [Internet]. PubMed Journals. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/1891021/>
94. Montero Campos V, Hernández Soto, Masís Melelnd, Camacho Sandoval, García Santamar, Barboza, et al. Hallazgo de la bacteria Helicobacter pylori en agua de consumo humano y su relación con la incidencia de cáncer gástrico. Es_10. Tecnología en Marcha (Costa Rica).
95. Ramírez-Ramos A, Watanabe-Yamamoto J, Takano-Morón J, Gilman RH, Recavarren Arce S, Arias-Stella J, et al. Decrease in prevalence of peptic ulcer and gastric adenocarcinoma at the Policlínico Peruano Japonés, Lima, Peru, between the years 1985 and 2002. Analysis of 31,446 patients. Acta Gastroenterol Latinoam. septiembre de 2006;36(3):139-46.
96. Mendoza D, Herrera P, Gilman RH, Lanfranco J, Tapia M, Bussalleu A, et al. Variation in the prevalence of gastric cancer in Perú. Int J Cancer. 15 de julio de 2008;123(2):414-20.
97. Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS, Bravo PE, et al. Helicobacter pylori: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. Colombia Médica. 2003;34(3):124-31.
98. Shiota S, Murakawi K, Suzuki R, Fujioka T, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection in Japan. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. enero de 2013;7(1):35-40.

99. Martín-de-Argila C, Boixeda D, Cantón R, Mir N, de Rafael L, Gisbert J, et al. Helicobacter pylori infection in a healthy population in Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol. diciembre de 1996;8(12):1165-8.
100. Baena Díez JM, García Lareo M, Martí Fernández J, León Marín I, Muñiz Llama D, Teruel Gila J, et al. Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en atención primaria: estudio seroepidemiológico. Aten Primaria. :553-7.
101. Revista Panamericana de Infectología | Alteraciones histológicas de la mucosa gástrica y prevalencia del Helicobacter pylori en pacientes dispépticos [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.revistaapi.com/artigo/alteraciones-histologicas-de-la-mucosa-gastrica-y-prevalencia-del-helicobacter-pylori-en-pacientes-dispepticos/>
102. García TP. Descentralización fiscal y regionalización en el Perú. Instituto de Estudios Peruanos; 1994. 66 p.
103. Dice J. Tópicos Selectos en Medicina Interna - Gastroenterología [Internet]. booksmedicos. 2012 [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://booksmedicos.me/topicos-selectos-en-medicina-interna-gastroenterologia/>
104. Ramírez Ramos A, Mendoza Requena D, Leey Casella J, Guerra Valencia J. Estudio del Helicobacter pylori en el Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. octubre de 2002;19(4):209-14.
105. Ramírez Ramos A, Sánchez Sánchez R. Helicobacter pylori 25 años después (1983 -2008): epidemiología, microbiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento. Revista de Gastroenterología del Perú. abril de 2009;29(2):158-70.
106. PERU Instituto Nacional de Estadística e Informática INEI [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.inei.gob.pe/estadisticas/indice-tematico/electricity-and-water/>

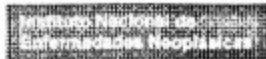
107. Palomino Camargo C, Tomé Boschian E. Helicobacter pylori: Rol del agua y los alimentos en su transmisión. Anales Venezolanos de Nutrición. diciembre de 2012;25(2):85-93.
108. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition Helicobacter pylori Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment.
109. Gerrits MM, Vliet AH van, Kuipers EJ, Kusters JG. Helicobacter pylori and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. The Lancet Infectious Diseases. 1 de noviembre de 2006;6(11):699-709.
110. Helicobacter Pylori: Clínica, diagnóstico y tratamiento [Internet]. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/revista/revista158/3_158.htm
111. Mobley HLT. Helicobacter pylori Factors Associated With Disease Development. Gastroenterology. 1 de diciembre de 1997;113(6):S21-8.

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS														
DATOS PERSONALES:		N° HISTORIA CLÍNICA		<input style="width: 100%;" type="text"/>										
1. Nombre Completo: _____														
2. Lugar de nacimiento: _____														
3. Fecha de nacimiento: <input style="width: 80px;" type="text"/> 4. Sexo: <input style="width: 50px;" type="text"/>														
5. Lugar de domicilio: _____														
(Departamento) _____ (Provincia) _____														
6. Teléfono: _____														
7. Tiempo de permanencia en el lugar: <input style="width: 60px;" type="text"/> <input type="radio"/> < 5 años <input style="width: 60px;" type="text"/> <input type="radio"/> 5-10 años <input style="width: 60px;" type="text"/> <input type="radio"/> >10 años <input style="width: 60px;" type="text"/>		8. Tipo de abastecimiento de agua <input style="width: 60px;" type="text"/> <input type="radio"/> Potable <input style="width: 60px;" type="text"/> <input type="radio"/> Cisterna <input style="width: 60px;" type="text"/> <input type="radio"/> Pozo <input style="width: 60px;" type="text"/> <input type="radio"/> Otros <input style="width: 60px;" type="text"/>		9. Agua de consumo: <input type="radio"/> Embotellada <input style="width: 60px;" type="text"/> <input type="radio"/> Agua hervida <input style="width: 60px;" type="text"/> <input type="radio"/> Agua de domestica c/ filtro <input style="width: 60px;" type="text"/>										
10. Antecedentes: <input type="radio"/> Gastritis <input style="width: 60px;" type="text"/> <input type="radio"/> Ulceras <input style="width: 60px;" type="text"/> <input type="radio"/> Problemas gástricos <input style="width: 60px;" type="text"/> Permanentes (PGP)		10. Numero de familiares en primer grado del paciente <input style="width: 60px;" type="text"/> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%; text-align: left;">Nombre y apellido</th> <th style="width: 15%; text-align: left;">Cáncer gástrico</th> <th style="width: 15%; text-align: left;">Gastritis</th> <th style="width: 15%; text-align: left;">Ulceras</th> <th style="width: 15%; text-align: left;">PGP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 150px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Nombre y apellido	Cáncer gástrico	Gastritis	Ulceras	PGP					
Nombre y apellido	Cáncer gástrico	Gastritis	Ulceras	PGP										

ANEXO 2

Aprobación de consentimiento informado del Proyecto de Investigación



"AÑO DE LA CONSOLIDACIÓN DEL MAR DE GRAU"

Surquillo, 11 de abril del 2016

CARTA N° 139 – 2016 –CIE/INEN

M.C. CARLOS CASTAÑEDA ALTAMIRANO
Investigador Principal

Presente.-

REF.: PROTOCOLO: "ANÁLISIS DE LA METILACIÓN PRODUCIDA POR LOS AGENTES INFECCIOSOS CAUSANTES DEL CÁNCER GÁSTRICO Y SU INTERACCIÓN CON SISTEMA INMUNE DEL HUESPED." INEN 16-25

SOLICITA: REVISIÓN Y APROBACIÓN

Mediante el presente, tengo a bien dirigirme a usted para informarle que los Miembros del Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN, REVISAN Y APRUEBAN la siguiente documentación remitida del PROTOCOLO: "ANÁLISIS DE LA METILACIÓN PRODUCIDA POR LOS AGENTES INFECCIOSOS CAUSANTES DEL CÁNCER GÁSTRICO Y SU INTERACCIÓN CON SISTEMA INMUNE DEL HUESPED." INEN 16-25

- Protocolo de Investigación
- Consentimiento Informado

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe sobre los avances de dicho proyecto, así como las conclusiones del mismo a esta oficina.

Atentamente,


.....
DR. ARISTIDES OVANDO SÁNCHEZ LIRIO
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

c.c.: Archivo
M.TITO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este 2520, Lima – 34 Telf.: 201 - 6500 Fax: 620-4991 Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO 3

Consentimiento informado

DETERMINACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* Y EPSTEIN-BARR EN MUESTRAS GÁSTRICAS DE PACIENTES TRATADOS EN INEN

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN OBTENIDAS EN EL CURSO DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS QUIRÚRGICOS

Investigadores: Carlos Castañeda Altamirano, MD, MSC y Carolina Belmar López, PhD

1. INTRODUCCION

A usted se le está invitando a participar en un estudio que involucra la donación voluntaria de muestras biológicas con fines de investigación. Este documento lo ayudara a comprender por qué se está realizando la investigación, y lo ayudara a decidir si desea participar o no. El mismo, puede contener algunas palabras que usted probablemente no entenderá. Por favor, solicite a algunos de los integrantes del equipo de investigación que le explique cualquiera de las palabras o información que usted no comprenda con claridad. Se le entregara una copia en caso acepte participar en el estudio.

2. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Durante la intervención quirúrgica o prueba diagnóstica (biopsia) a la que va a ser sometido se podrán tomar muestras de tumor. El procedimiento que se le propone consiste en donar voluntariamente cualquier muestra biológica sobrante de la intervención o prueba a la que va a ser sometido, sin que ello suponga ningún riesgo añadido para su salud ni comprometa el correcto diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. Dichas muestras biológicas serán utilizadas y almacenadas para este proyecto de investigación.

3. OBJETIVO

La finalidad de esta investigación es evaluar la presencia de *Helicobacter pylori* y Epstein-Barr en muestras de cáncer gástrico en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

4. BENEFICIOS PARA USTED/SOCIEDAD

Usted no recibirá ninguna compensación económica ni otros beneficios materiales por donar sus muestras. Sin embargo, usted estará haciendo una libre donación para la investigación que podrá ser beneficiosa para futuras generaciones. El estudio de su resultado podrá generar nuevas pruebas clínicas o tratamientos que contribuirán a mejor manejo de la enfermedad neoplásica.

Debe saber que será prioritario el uso diagnóstico de la muestra que dona y que se garantiza un remanente de las muestras para este fin.

5. DERECHOS DE REVOCACION

La decisión de donar sus muestras es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a donarles e incluso puede revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención medica que recibe en el Instituto.

6. Riesgos

El procedimiento que se le propone no supone ningún riesgo añadido para su salud ni compromete el correcto diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, puesto que se trata de muestra sobrante de la intervención.

7. PROTECCION DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

los datos personales y clínico-patológicos obtenidos de su historia clínica serán incorporados y tratados en una base de datos según la codificación designada por el investigador principal. Esto prevendrá que la persona que trabaje con su muestra conozca la identidad del paciente.

Los resultados individuales serán anónimos y no serán mostrados (sin su consentimiento) a nadie fuera del proyecto de investigación.

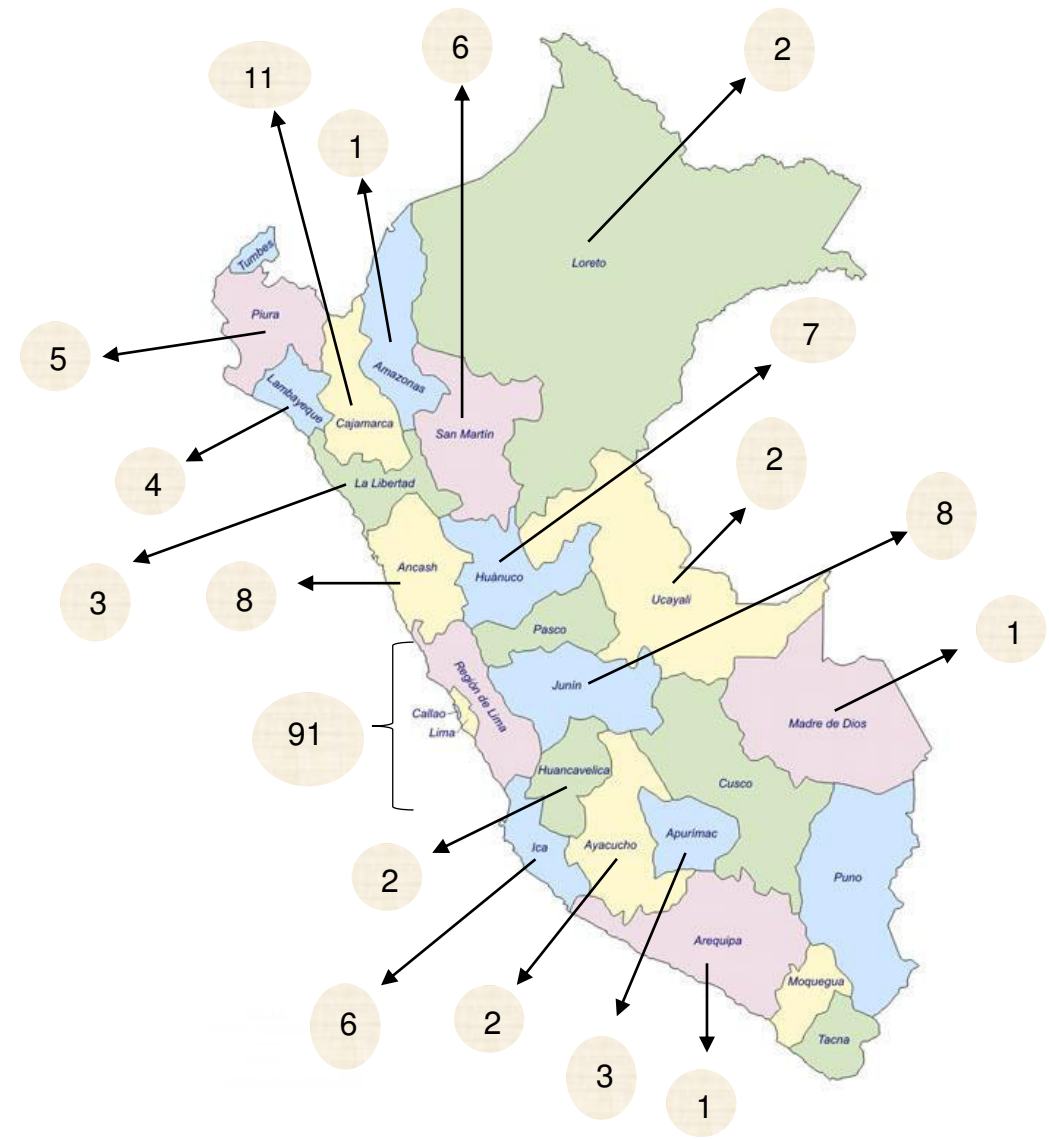
Investigadores: Carlos Castañeda Altamirano, MD, MSC y Carolina Belmar López, PhD


Dr. CARLOS CASTAÑEDA ALTAMIRANO
Investigador Principal
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas


Carolina Belmar López, PhD
Investigadora Principal
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

ANEXO 4

Distribución de los casos *H. pylori* positivos por lugar de procedencia a nivel Nacional



ANEXO 5

Mapa de Lima Metropolitana por sectores y la distribución de casos *H. pylori* positivo

